

Aus der Medizinischen Poliklinik der Johannes Gutenberg-Universität Mainz

(Direktor: Prof. Dr. med. R. Duesberg)

und dem Hämatologischen Institut der Medizinischen Fakultät

der Universität Montpellier

(Direktor: Prof. Dr. med. Dr. ès sciences P. Cazal)

**Beiträge zur Statistik und Elektrophorese
der malignen Lymphogranulomatose,
gleichzeitig ein Beitrag
zur Frage der Häufigkeitszunahme
maligner Häm- und Retikulopathien**

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde der Hohen Medizinischen Fakultät

der Johannes Gutenberg-Universität Mainz

Vorgelegt von

JOSEPH FISCHER

aus

Periam

1956

Aus der Medizinischen Poliklinik
der Johannes Gutenberg-Universität Mainz
(Direktor: Prof. Dr.med.R. Duesberg)
und
dem Hämatologischen Institut der Medizinischen Fakultät
der Universität Montpellier
(Direktor: Prof.Dr.med. Dr.ès sciences P.Cazal)

BEITRÄGE ZUR STATISTIK UND ELEKTROPHORESE

DER MALIGNEN LYMPHOGRANULOMATOSE,
GLEICHZEITIG EIN BEITRAG ZUR FRAGE DER HÄUFIGKEITSZU-
NAHME MALIGNER HÄMO- UND RETIKULOPATHIEN.

Inaugural - Dissertation
zur
Erlangung der Doktorwürde
der
Hohen Medizinischen Fakultät
der
Johannes Gutenberg-Universität
Mainz

vorgelegt von
Joseph Fischer
aus Periam
1956



Dekan : Prof. Dr. KRANZ

Referent: Prof. Dr. Duesberg

Datum des Diploms 3.10.1956

INHALTSVERZEICHNIS

I. KAPITEL

1. Teil

Seite

STATISTISCHE ERHEBUNGEN ÜBER VERTEILUNG UND HÄUFIGKEIT DER HÄMO-UND RETIKULOPATHIEN IN DEN MEDIZINISCHEN UNIVERSITÄTSKLINIKEN VON MONTPELLIER, 1938 - 1954

Übersicht über die Zahlenangaben der Literatur über
Häufigkeit und Häufigkeitszunahme der Lymphogranulo-
matose und der Leukämien

1

Allgemeine Betrachtungen über statistische Erhebungen
und Problemstellung

6

Eigene Untersuchungen

8

Klassifizierung der Häm- und Retikulopathien

10

Gruppe der malignen Häm- und Retikulopathien

12

Gruppe der relativ benignen Hämopathien

16

Analytische Übersicht der Ergebnisse

18

Synthetische Übersicht der Ergebnisse

28

Besprechung der Ergebnisse

34

Zahlenmässig fassbare Faktoren der Häufigkeits-
zunahme der Hämopathien

39

Zahlenmässig schwer oder nicht fassbare Faktoren
der Häufigkeitszunahme der Hämopathien

43

I. KAPITEL

2. Teil

Seite

BERECHNUNGEN ZUR STATISTIK DER LYMPHOGRANULOMATOSE UND DER LEUKÄMIEN AUF GRUND DER ZAHLENGABEN DER WELTGESUNDHEITSORGANISATION

55

Übersicht über die Entwicklung der statistischen Erhebungen über Mortalität infolge Lymphogranulo- matose, Leukämie und Aleukämie, auf internationaler Ebene

56

Eigene Berechnungen auf Grund der Zahlenangaben der Weltgesundheitsorganisation über Mortalität infolge Lymphogranulomatose (Lg.) und Leukämie in den Jahren 1950 - 1952

59

Ergebnisse

- (1) Mortalität infolge Lg. in 10 europäischen Ländern 61
- (2) Mortalität infolge Lg. in 5 aussereuropäischen Ländern 61
- (3) Mortalität infolge Leukämie und Aleukämie in 11 europäischen Ländern 64
- (4) Mortalität infolge Leukämie und Aleukämie in 5 aussereuropäischen Ländern 64
- (5) Vergleich der Mortalität infolge Leukämie und Aleukämie bzw. Lg. in verschiedenen Ländern der Welt 67
- (6) Vergleich der Mortalität infolge Leukämie und Aleukämie bzw. Lg. in Europa und der weissen Bevölkerung der U.S.A. 70
- (7) Gesamtzahl (absolute Zahl) der Todesfälle infolge Lg. in den Jahren 1950-1952 in 10 europäischen Ländern und den U.S.A. (weisse Bevölkerung) 72
- (8) Gesamtzahl (absolute Zahl) der Todesfälle infolge Leukämie und Aleukämie in den Jahren 1950-52 in 11 europäischen Ländern und den U.S.A. 72
- (9) Gegenüberstellung der Altersverteilung und der Altersinzidenz der Todesfälle infolge Leukämie und Lg. in Europa 75

(10) Gegenüberstellung der Altersverteilung und Altersinzidenz der Todesfälle infolge Leukämie und Lymphogranulomatose in den U.S.A.	75
(11) Altersspezifisches Geschlechtsverhältnis	78

II. KAPITEL

<u>DAS ELEKTROPHORETISCHE EIWEISSBILD DER MALIGNEN LYMPHOGRANULOMATOSE</u>	80
Übersicht über frühere Arbeiten	81
<u>Eigene Untersuchungen</u>	84
Material und Methodik	84
Analytische Übersicht der Ergebnisse (Tab.1)	87
Synthetische Übersicht der Ergebnisse (Tab.2)	98
<u>Besprechung der Ergebnisse</u>	110
<u>Folgerungen</u>	112
<u>ZUSAMMENFASSUNG</u>	113
<u>LITERATURVERZEICHNIS</u>	116
<u>LEBENS LAUF</u>	123



I. KAPITEL

1. Teil

STATISTISCHE ERHEBUNGEN ÜBER VERTEILUNG
UND HÄUFIGKEIT DER HÄMO- UND RETIKULO-
PATHIEN IN DEN MEDIZINISCHEN UNIVERSITÄTS-
KLINIKEN VON MONTPELLIER, 1938 - 1954.



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41554410_0002

Übersicht über die Zahlenangaben der Literatur über die Häufigkeit und Häufigkeitszunahme der Lymphogranulomatose und der Leukämien.

Die Zahlenangaben der Literatur über die Häufigkeit der malignen Lymphogranulomatose (=Lg.) und der Leukämien sind sehr unterschiedlich. Sie sind im wesentlichen abhängig einmal vom Zeitpunkt, zum anderen vom Milieu, in welchem die statistische Erhebung durchgeführt wurde. Je nachdem ob die Zahlen in Pathologischen Instituten, Kliniken, spezialisierten Therapiezentren oder innerhalb einer bestimmten Bevölkerungsgruppe erhoben wurden, schwankt die angegebene Frequenz erheblich. Sie sind insgesamt wenig geeignet, einen Rückschluss auf das tatsächliche Vorkommen der beiden Erkrankungen zu gestatten. Geeigneter zur Beantwortung dieser Frage sind die auf Landesebene erhobenen Zahlen der Todesfälle infolge Lg. und Leukämie. Sie allein gestatten auch, die Mortalitätsfrequenz zu berechnen. Da es sich bei Lg. und Leukämie um stets tödlich verlaufende Erkrankungen handelt und Heilungen nicht vorkommen, könnte auf Grund der Todesfälle auch auf das Vorkommen dieser Krankheiten geschlossen werden. Zur Zeit sind die auf Grund der Sterberegister gelieferten Angaben aber noch mit grossen Fehlermöglichkeiten belastet. Sieht man zunächst davon ab, dass nicht alle Fälle von Lg. und Leukämie diagnostiziert werden, so bleibt doch noch die Frage offen, in welchem Umfang die diagnostizierten Fälle unter der richtigen Diagnose im Sterberegister erscheinen. Es ist wohl angebracht, diesbezüglich skeptisch zu sein und die auf Grund der Totenscheinangaben erhobenen Zahlen ganz allgemein als zu niedrig anzusehen. Noch schwieriger ist die Beantwortung der Frage, ob Lg. und leukämische Erkrankungen in den letzten Jahren reell zugenommen haben. Fest steht, dass sie heute öfter gesehen werden. Der Anstieg der Zahl genügt allein aber nicht, um aus der grösseren Zahl der Fälle auch auf eine grössere Häufigkeit zu schliessen. Der Anstieg kann, wie C o o k e mit Recht betont, bedingt sein : (1) durch einen grösseren Zustrom von Patienten in Kliniken, die über neuere Behandlungsmöglichkeiten verfügen, (2) durch eine bessere Erkennung der Erkrankung infolge sorgfältigerer hämatologischer Untersuchung und besserer Diagnose, oder (3) durch eine tatsächliche Frequenzzunahme der Krankheiten selbst. Bevor auf die Problematik dieser Fragen eingegangen wird, mögen einige Zahlen des Schrifttums über die Häufigkeit und Häufigkeitszunahme der beiden uns interessierenden Krankheiten angeführt werden.

S y m m e r s fand in einer Serie von 8 485 Autopsien 0,16 % Lg.-

Fälle. B a r r o n gibt in seiner Statistik, die sich auf 7 253 Autopsien stützt, die Frequenz mit 0,32 % an, während J a c k - s o n und P a r k e r bei 16 773 Autopsien 0,21 % Lg.-Fälle fanden. C i e c h a n o w s k i gibt auf Grund einer Umfrage in den Prosekturen fünf polnischer Universitätsstädte folgende Zahlen an:

1922 - 26: 15 046 Autopsien : 0,292% Lg.-Fälle

1927 - 31: 21 732 Autopsien : 0,318% Lg.-Fälle

1932 - 36: 22 926 Autopsien : 0,396% Lg.-Fälle

G a l l und M a l l o r y untersuchten 618 Patienten mit "Malignen Lymphomen", die zwischen 1917 und 1936 im Massachusetts General Hospital in Boston aufgenommen wurden und fanden folgende Verteilung der einzelnen Affektionen : Stem cell lymphoma 56 Fälle, Clasmato-cytic lymphoma 71 Fälle, Lymphoblastic lymphoma 85 Fälle, Lymphocytic lymphoma 135 Fälle, Hodgkin's lymphoma 193 Fälle, Hodgkin's sarcoma 36 Fälle und Follicular lymphoma 42 Fälle. M a r t e l l i und C a t t a n e o fanden in einer Gesamtzahl von 17 414 Sektionen, die zwischen 1928 und 1947 in Venedig vorgenommen wurden, 0,18 % Lg. und 0,4 % Leukämien.

H e i l m e y e r gibt auf Grund der Inaug. Diss. von A r n d t die Häufigkeit der Lg. in der Med. Univ.-Klinik Jena in der Zeit von 1925 bis 1940 mit 13 Fällen auf 10 000 Patienten der Klinik an. Für Leukämie betragen in derselben Klinik die Werte im Jahre 1927 56 Fälle, im Jahre 1938 83 Fälle auf 10 000 Patienten der Klinik.

H e n n e m a n n und D ö r i n g finden in der I. Med. Univ.-Klinik der Charité in Berlin zwischen 1934 und 1952 insgesamt 274 Leukämien auf 34 555 Patienten, wobei ein Anstieg von 0,65 % 1934 auf 1,27 % 1952 verzeichnet wird. D a n o p o u l o s und Mitarb. fanden dagegen auf 17 269 Patienten der Med. Univ.-Klinik Athen zwischen 1942 und 1951 nur 73 Leukämien, oder 42 Fälle auf 10 000 Patienten.

V i d e b a e k fand unter 350 Patienten mit "Malignen Lymphomen", die zwischen 1930 und 1945 im Radium Centre von Kopenhagen behandelt wurden, 220 Lg.-Fälle (=62,8%).

Die "Metropolitan Life Insurance", bekannt durch ihre genauen statistischen Untersuchungen, gibt für die Jahre 1934-36 die Häufigkeit der Lg. mit 2,1 auf 100 000 lebende Personen der Bevölkerung der U.S.A. an.

H o s t e r errechnet auf Grund der Zahlenangaben des "U.S.Bureau of Census" für die Jahre 1939-41 die Mortalität infolge Lg. innerhalb der einzelnen Staaten der U.S.A. Die Werte schwanken zwischen 0,04 und 2,4 auf 100 000 lebende Personen. Er stellt fest, dass die Zahl der gemeldeten Todesfälle von der Meldefreudigkeit der einzelnen Staaten abhängt und von Staat zu Staat sehr wechselt. Hohe Werte für Lg. und Leukämien werden in den Staaten gefunden, in denen die gemeldeten Fälle von Diabetes mellitus, Herzkrankheiten und Krebs ebenfalls hoch waren. Für New-York-City geben H o s t e r und Mitarb. für die Jahre 1931-44 eine Durchschnittsmortalität infolge Lg. von 1,9 auf 100 000 lebende Personen an.

In seiner umfangreichen Monographie über die Lg. gibt U d d s t r ö m e r die durchschnittliche Häufigkeit der Lg. in Schweden in den Jahren 1915 bis 1931 mit 0,54 auf 100 000 Einwohner an.

Sehr genaue statistische Erhebungen über die Mortalität infolge Lg. und Leukämie waren in Dänemark auf Grund der Arbeiten des 1942 gegründeten "Danish Cancer Registry" möglich. C l e m m e s e n , B u s k und N i e l s e n teilen auf Grund der zwischen 1942 und 1946 registrierten Zahlen folgende Ergebnisse mit : Durchschnittlich erkrankten 2,35 Männer und 1,88 Frauen auf 100 000 Personen desselben Geschlechts der Gesamtbevölkerung. Während des Zeitraums 1931-1945 fand man ein allmähliches Ansteigen der Mortalitätsziffern für Leukämie, jedoch nicht für Lg. Eine Untersuchung der topographischen Verteilung von Leukämien und Lg. während der Jahre 1942-46 zeigt keine sicheren Unterschiede.

G i l l i a m erhebt eine sehr ausführliche Statistik über die Mortalität infolge Leukämie und Lymphomen in den U.S.A. im Jahre 1949, unter besonderer Berücksichtigung der Alters-, Geschlechts- und Rassenabhängigkeit. Es starben nach seinen Angaben infolge Leukämie auf 1 000 000 Einwohner: 67,39 weisse Männer und 48,20 weisse Frauen gegenüber 32,83 nicht-weissen Männern und 21,25 nicht-weissen Frauen. Für Lg. betragen die Werte : 21,40 für weisse Männer und 13,57 für weisse Frauen gegenüber 13,03 für nicht-weisse Männer und 6,71 für nicht-weisse Frauen.

Einen wertvollen Beitrag zur Frage der Häufigkeitszunahme der Leukämien in den U.S.A. liefert C o o k e . Nach seinen Untersuchungen be-

trug die Mortalität infolge Leukämie 1930 2,1, 1940 3,9 und 1949 5,5 auf 100 000 Einwohner der Gesamtbevölkerung.

S h i m k i n vergleicht Häufigkeitszunahme der Leukämie und Lg. in den U.S.A. zwischen den Jahren 1921 und 1951 und findet folgende Zahlen : 1921 wurden auf 1 000 000 Einwohner 6,9 Todesfälle infolge Lg. und 14 Todesfälle infolge Leukämie gemeldet. Im Jahre 1951 dagegen wurden 17 Todesfälle infolge Lg. und 61 Todesfälle infolge Leukämie registriert. Das Verhältnis Leukämie : Lg. betrug demnach 1921 = 1,9 : 1 und 1951 = 3,5 : 1.

Welche Folgerungen können auf Grund der aufgezählten Zahlenangaben gezogen werden? Ist der überall festzustellende Anstieg der malignen Hämopathien auf eine Zunahme der Diagnose, oder auf eine reelle Frequenzzunahme zurückzuführen? Die amerikanischen Autoren (G i l l i a C o o k e , S h i m k i n) sind in ihren Folgerungen sehr zurückhaltend. H e i l m e y e r formuliert seine Ansicht folgendermassen:

"Die leukämischen Erkrankungen sind zweifellos in starker Zunahme begriffen. Man kann zwar eine Reihe von Faktoren aufzählen, die gegen echte Vermehrung der Erkrankung ins Feld zu führen sind, wie bessere Diagnostik, Verschiebung der Altersschichtung der Bevölkerung, ferner die Tatsache, dass Leukämien viel häufiger ins Krankenhaus eingeliefert werden... aber alle diese Gründe haben nur wenig Geltung, wenn man die Leukämiehäufigkeit in den letzten 12 Jahren betrachtet."

Die 12 Jahre, von denen die Rede ist, beziehen sich auf eine statistische Erhebung in der Med. Univ.-Klinik Jena in den Jahren 1927 bis 1938. Wie schon eingangs erwähnt, wurde bei dieser Untersuchung eine Zunahme der Leukämiehäufigkeit von 56 Leukämiefällen im Jahre 1927 auf 83 Fälle im Jahre 1938, jeweils berechnet auf 10 000 Patienten der Klinik, beobachtet. Gegenüber dieser Statistik und der daraus gezogenen Folgerung erheben sich jedoch folgende Bedenken. Die Statistik beginnt zu einem Zeitpunkt, als die Knochenmarkspunktion noch unbekannt war, die aleukämischen Verlaufsformen der Leukosen demnach zwangsläufig nicht erfasst werden konnten. Sie erstreckt sich sodann auf einen Zeitraum, in welchem die Knochenmarkspunktion allmählich zu einer Routineuntersuchung wurde und die Erkennung der früher der Diagnose entgangenen Fälle gestattete. Dies allein führt aber schon zu einer Zunahme der Leukämiefälle, lediglich durch bessere Diagnostik also gerade durch einen Faktor, der angeblich in dem bezeichneten Zeitraum keine Rolle spielen sollte. Unter Berücksichtigung weiterer

Faktoren, die im folgenden Teil unserer Arbeit detailliert besprochen werden sollen, erscheint die Richtigkeit der Heilmeyer'schen Folgerung fraglich und revisionsbedürftig.

Allgemeine Betrachtungen über statistische Erhebungen und Problemstellung.

Statistische Erhebungen müssten unter den Bedingungen eines naturwissenschaftlichen Experiments durchgeführt werden, wenn aus den Ergebnissen gültige Folgerungen gezogen werden sollen. D.h., soll ein zu untersuchendes Ereignis in seiner Abhängigkeit von einem vermutlich seine Veränderung bewirkenden Faktor untersucht werden, so müssen alle anderen Bedingungen des Experiments konstant gehalten werden. Bei Untersuchungen über die Häufigkeitszunahme einer Erkrankung innerhalb eines bestimmten Zeitraums ist der zu untersuchende Faktor die Zeit bzw. deren Einfluss auf die zu beobachtenden Häufigkeitsveränderungen. Dies würde aber bedeuten, dass während des gesamten Beobachtungszeitraums mit den gleichen diagnostischen Mitteln an einem in seiner Zusammensetzung gleichbleibenden Krankengut gearbeitet werden muss, um den Einfluss des zu untersuchenden Faktors "Zeit" ermessen zu können. Nur unter diesen Bedingungen kann eine sich ergebende Zahlenverschiebung mit Sicherheit als von den beiden Konstanten unabhängig, von der Zeit jedoch abhängig betrachtet werden. In der Humanmedizin kann jedoch aus naheliegenden Gründen nie unter diesen Bedingungen gearbeitet werden. Es kann lediglich versucht werden, den tatsächlichen Anteil aller die Diagnosefrequenz steigern der Faktoren zu erfassen und festzustellen, ob diese in ihrer Gesamtheit ausreichen, die beobachteten Veränderungen zu erklären.

In den meisten statistischen Untersuchungen wird stillschweigend vorausgesetzt, dass alle Veränderungen, die sich aus der Erweiterung der medizinischen Kenntnisse, der Anwendung neuer diagnostischer und therapeutischer Mittel, der quantitativen und qualitativen Zusammensetzung des Patientengutes ergeben können, bekannt sind und berücksichtigt wurden, aber nicht ausreichen, die beobachteten Zahlenverschiebungen zu erklären. Es ist dann naheliegend, an die Einwirkung anderer Faktoren, die nicht die Diagnosehäufigkeit, sondern die Häufigkeit der Krankheit selbst beeinflussen, zu denken. Dabei wird angenommen, dass diese Einwirkung erst im Laufe der Zeit einsetzt und die Ursache der Zahlenverschiebungen darstellt. Was also in einer gewissen sprachlichen Vereinfachung als "Einfluss der Zeit" bezeichnet wird, ist folglich nichts anderes als der eventuelle Einfluss dieser Faktoren, wobei konventionsgemäss alle Faktoren, die lediglich zu einer Zunahme der Diagnose führen, als bekannt

vorausgesetzt werden. Diesen Überlegungen liegt jedoch ein Denkfehler zugrunde. Er liegt darin, dass etwas vorausgesetzt wird, was erst bewiesen werden müsste.

Der direkte Beweis, dass es sich bei der Zunahme der malignen Häm- und Retikulopathien um eine Zunahme der Diagnose dieser Erkrankungen und nicht um eine reelle Zunahme der Erkrankung selbst handelt, ist recht schwierig zu erbringen. Nur ein Teil der zugrundeliegenden Faktoren kann zahlenmässig erfasst und angegeben werden. Wir haben deshalb zur Beantwortung dieser Frage einen anderen Weg gewählt und stützen uns auf folgende Überlegung:

Wenn die Zunahme der malignen Häm- und Retikulopathien tatsächlich auf eine bessere Diagnostik zurückzuführen ist, so müsste gleichzeitig auch eine Zunahme der nichtmalignen Hämopathien festzustellen sein, da es ja keine spezielle Untersuchungsmethode für die eine oder andere der genannten Erkrankungen gibt. Wir haben uns zur Aufgabe gestellt, diese Frage durch eine statistische Erhebung über die Frequenzzunahme der malignen und benignen Hämopathien in den Medizinischen Kliniken von Montpellier zu untersuchen.

Eigene Untersuchungen.

Unsere statistische Erhebung erstreckt sich auf die Med. Univ.-Klinik B (Dir.Prof.G.GIRAUD), Med.Univ.-Klinik A (Dir.Prof.P.BOULET), Univ.-Klinik für Infektionskrankheiten (Dir.Prof.M.JANBON), Univ.-Kinderklinik (Dir.Prof.J. CHAPTAL) und das Hämatologische Institut der Universität (Dir.Prof.P.CAZAL) (x). Sie beginnt mit dem 1.1.1938 und endet mit dem 31.12.1954, umfasst somit insgesamt 17 Jahre.

Erfasst wurden alle Patienten der oben genannten Kliniken, die an einer malignen Häm- oder Retikulopathie erkrankt waren, sowie alle Patienten mit perniziöser Anämie, konstitutionellem hämolytischen Ikterus, Polycythaemia vera, essentieller Thrombopenie, infektiöser Mononukleose, Hämophilie und Morbus Willebrand-Jürgens. Für alle Patienten, die an einer der genannten Hämopathien litten, wurde ein Karteiblatt angelegt, um Doppelregistrierungen zu vermeiden. Diese Karteiblätter bilden gleichzeitig die Grundlage der "Hämatologischen Zentralkartei", die auf Grund der vorliegenden Arbeit aufgestellt wurde und vom Hämatologischen Institut weitergeführt wird. Für alle Patienten mit Lg. wurde auf Grund der Krankenblätter ein 33 Punkte umfassender Fragebogen ausgefüllt, dessen Ergebnisse in einem anderen Zusammenhang verwertet werden sollen. In jeder Klinik wurde weiterhin die Gesamtzahl der im Laufe der einzelnen Jahre hospitalisierten Patienten erfasst und getrennt nach dem Geschlecht angegeben.

Bei den Patienten des Hämatologischen Instituts handelt es sich ausschliesslich um Konsultaten. Patienten, bei denen eine Klinikaufnahme notwendig war, erscheinen in der Statistik der Klinik, in der die stationäre Aufnahme erfolgte. Eine Doppelregistrierung wurde sorgfältig vermieden.

Patienten, die im Laufe ihrer Erkrankung in verschiedenen Kliniken aufgenommen waren, erscheinen statistisch dort, wo die erste stationäre Aufnahme stattfand. Die Zahl dieser Fälle ist sehr gering.

x) Es ist uns ein aufrichtiges Bedürfnis und angenehme Pflicht, den Direktoren der Kliniken, in denen wir unsere statistischen Erhebungen durchführen konnten, auch an dieser Stelle für ihr Entgegenkommen und für die Überlassung zahlreicher Krankenblätter zu danken.

Um ein einheitliches Vorgehen bei der Einordnung der Hämopathien zu ermöglichen, wurde eine Klassifikation getroffen, wie sie uns für die vorliegende Untersuchung am zweckmässigsten erschien. Sie ist sicherlich nicht unanfechtbar, und in einigen Punkten konnte eine gewisse Subjektivität nicht immer vermieden werden. Sie soll lediglich zeigen, nach welchen Einteilungsprinzipien bei der vorliegenden Arbeit vorgegangen wurde. Falls bei späteren Arbeiten Abänderungen notwendig werden sollten, kann stets angegeben werden, in welchen Punkten von der jetzigen Klassifikation abgewichen wurde. Auf diese Weise können stets vergleichbare Verhältnisse erhalten werden. Dies ist auch in anbetracht der Tatsache, dass die vorliegende Statistik vom Hämatologischen Institut fortgesetzt und alle 3 Jahre publiziert werden soll, von Bedeutung.

Klassifizierung der Hämö- und Retikulopathien.

Bei der Zusammenfassung der Hämö- und Retikulopathien in einzelne Gruppen ergaben sich die hinlänglich bekannten Klassifizierungsschwierigkeiten ätiologisch nicht geklärter, lediglich morphologisch definierter Krankheiten. Diese Schwierigkeiten vermehren sich noch, wenn nebst dem feingeweblichen Aufbau der bioptisch untersuchten Organe die hämatologischen Aspekte des peripheren Blutes und des Knochenmarks als zusätzliche Einteilungskriterien herangezogen werden. Dies sei an den Schwierigkeiten, die sich bei der Einordnung der Retikulosarkome, der Malignen Retikulozen und der Monozytenleukämien ergeben können, dargestellt.

Seit den umfassenden Arbeiten von C a z a l über die Pathologie des retikulo-histiozytären Systems sind die meisten Autoren bereit, der Malignen Retikuloze (= *réticulose histiomonocytaire*) eine Eigenständigkeit einzuräumen. C a z a l umreißt die von ihm isolierte Einheit wie folgt: "Die Maligne Retikuloze ist charakterisiert durch eine systematische, atypische, infiltrierende und irreversible Wucherung retikulo-histiozytärer Zellen. Auf Grund der Lokalisationen lassen sich die klinischen Erscheinungsformen in drei grosse Gruppen einteilen: viszerale oder pseudoleukämische Formen, welche vor allem Leber, Milz und Lymphknoten befallen, dermatologische Formen mit vorwiegendem Sitz in der Haut, frühkindliche Formen, welche auch unter der Bezeichnung Abt-Letterer-Siweische Krankheit bekannt sind. Die Maligne Retikuloze ist abzugrenzen von den Monozytenleukämien Typ Naegeli oder Marchal, von der Lymphogranulomatose, von der Mycosis fungoides, vom eosinophilen Granulom, von den Xanthomatosen und von den Retikulosarkomen".

Gerade die Abgrenzung von den Retikulosarkomen ist jedoch häufig sehr schwierig und, wie das kritische Studium von 50 Fällen durch R e v o l und M o r e l in Lyon gezeigt hat, oft eine Frage der Orientierung der entsprechenden hämatologischen Schule. Eine zusätzliche Schwierigkeit ergibt sich, wenn man neben dem histologischen Bild die hämatologischen Äusserungen dieser Krankheit betrachtet. Etwas schematisiert können dabei 3 Formen unterschieden werden (C a z a l): Erstens die aleukämische Form (= *forme aréticulémique*), zweitens Formen mit mässiger Leukozytose und Auftreten von Paramonozyten im peripheren Blut (= *forme réticulémique*)

und drittens, die leukämische Form der Malignen Retikuloze (=forme réticulemique leucémoide) die mit der Monozytenleukämie Typ Schilling identisch ist. Je nach den Kriterien der Diagnose (Histologie oder Zytologie), dem Zeitpunkt (vor oder nach Bekanntwerden der Cazal'schen Arbeiten) und der Orientierung des Diagnostikers kann ein in diese Gruppe gehörender Fall entweder zu den Retikulosarkomen, den Malignen Retikulosen oder zu den Monozytenleukämien gerechnet werden. In der vorliegenden Arbeit wurden Retikulosarkom und Maligne Retikuloze in einer einzigen Gruppe zusammengefasst, da erstens die Statistik zu einem Zeitpunkt beginnt, als die Abtrennung der Malignen Retikuloze noch nicht durchgeführt war und zweitens auf Grund der Erfahrung, dass sie vor ihrer Abtrennung meist als Retikulosarkom diagnostiziert wurde. Auf Grund dieser Zusammenfassung ist es auch am leichtesten möglich, unsere Ergebnisse mit anderen Statistiken zu vergleichen.

Gruppe der malignen Hämö- und Retikulopathien

(1) Maligne Lymphogranulomatose (Hodgkin)

Aufgenommen wurden nur bioptisch bzw. autoptisch gesicherte Fälle. Die histologischen Kriterien waren jene, die klassischerweise für die Lg. anerkannt werden. Die grosse Variabilität des histologischen Bildes wurde berücksichtigt. Der Begriff "atypische Lymphogranulomatose" wurde nicht verwendet. Fälle mit zweideutigem histologischen Befund wurden in die "Gruppe X" (siehe Punkt 11) eingereiht. Eine Unterteilung in die von J a c k s o n und P a r k e r vorgeschlagenen Formen: Hodgkin-Paragranulom, Hodgkin-Granulom und Hodgkin-Sarkom wurde nicht vorgenommen, die Berechtigung einer solchen Unterscheidung wird vielmehr abgelehnt. Es scheint in der Tat, dass zu den Paragranulomen eine ganze Anzahl von ungeklärten, in ihrem Verlauf aber benigne Affektionen gerechnet wurden, während der Begriff Hodgkin-Sarkom auf retikuloendotheliale Sarkome ausgedehnt wurde. C u s t e r und B e r n h a r d verwenden die Termini Hodgkin's sarcoma und Reticulum cell sarcoma bereits als Synonyme. B o s t i c k kann auf Grund seiner Untersuchungen die von J a c k s o n und P a r k e r geäußerte Meinung, dass jede Beschreibung der Lg., welche alle drei Varianten als eine einzige Erkrankung ansieht, notwendigerweise ungenau und von geringem praktischen Wert sei, nicht bestätigen. L e n n e r t bezeichnet die Paragranulomatose als eine Spielart der Lg., anerkennt aber die Eigenständigkeit des Hodgkin-Sarkoms als Tumor sui generis. In einer jüngst erschienenen Arbeit nehmen L o e w und L e n n e r t erneut zur Frage des Paragranuloms Stellung mit dem Ergebnis, dass auch vom klinischen Standpunkt das Paragranulom nicht als festumrissene Krankheitseinheit betrachtet werden kann. Es sei in diesem Zusammenhang erinnert, dass die wesentliche Konsequenz, die von J a c k s o n und P a r k e r aus ihrer Einteilung gezogen wurde, eben darin bestand, dass eine erkennbare Korrelation zwischen dem histologischen Aspekt und dem klinischen Verlauf existiert und dass es möglich sei, auf Grund des histologischen Befundes Rückschlüsse auf die Prognose zu schliessen. R ü t t n e r erachtet die Anwendung des Begriffes Paragranulom als überflüssig und erklärt die sarkomähnlichen Strukturen, die gelegentlich zu beobachten sind, als regressive Zell- und Gewebsveränderungen. V. A l b e r t i n i schliesst sich dieser Auffassung an und warnt vor der Verwässerung

des Begriffs der Lg. durch die kritiklose Übernahme der Jackson und Parker'schen Einteilungsprinzipien.

(2) Retikulosarkom und maligne Retikuloze

Ogleich in derselben Gruppe zusammengefasst, handelt es sich um zwei verschiedene Affektionen. Die Gründe, die zu dieser Zusammenfassung Anlass gaben, wurden bereits dargelegt. Die leukämische Form der Malignen Retikuloze wurde unter der Bezeichnung "Monozytenleukämie Typ Schilling" in die Gruppe der seltenen Leukämieformen eingereiht.

(3) Lymphosarkom

Aufgenommen wurden die tumorbildenden Formen des lymphatischen Systems, die mit normalem Blutbild und meist auch normalem Knochenmarksbefund einhergehen. Wesentlich für die Zuordnung war die Tumorbildung, das infiltrierende Wachstum und das klinische Bild. Der pathologisch-anatomischen Untersuchung kommt nur eine untergeordnete Rolle zu, da das Lymphosarkom in seinem histologischen Aufbau nur schwer, wenn überhaupt, von den lymphoblastischen Tumoren unterschieden werden kann (A p i t z , H e i l m e y e r , v. A l b e r t i n i , C a z a l). Die Frage der Tumorbildung bei aleukämischer Lymphoblastose oder des Lymphosarkoms mit leukämischem Blutbild muss für einige dieser Fälle offen bleiben. Bei einem Fall dieser Gruppe, der von G i r a u d und C a z a l publiziert wurde, war die letztgenannte Möglichkeit realisiert.

(4) Chronische Lymphadenose

Diese Gruppe umfasst die leukämischen, subleukämischen und aleukämischen Lymphadenosen. Fälle mit Adeno-Splenomegalie, jedoch normalem Blutbild und Knochenmarksbefund sowie negativer histologischer Untersuchung wurden in die Gruppe X eingereiht.

(5) Lymphoblastosen

Unter der Bezeichnung "Lymphoblastose" fassen wir die leukämischen, subleukämischen und aleukämischen Verlaufsformen der akuten Leukosen des lymphatischen Systems zusammen. Die Lymphoblastosen stellen das Hauptkontingent der akuten Leukosen des Kindesalters dar. Von den

98 eindeutigen Lymphoblastosen unserer Statistik entfallen 35 auf die Altersgruppe 0-5 Jahre und 15 Fälle auf die Altersgruppe 6-10 Jahre, d.h. über 50% auf die erste Lebensdekade. Peroxydase-reaktion und zytologische Kriterien lassen sie meist von anderen unreifzelligen Leukosen unterscheiden. Gelegentlich ist diese Unterscheidung allerdings nicht möglich. Solche Fälle wurden vor-sichtshalber in die Gruppe der unreifzelligen Leukoblastosen einge-reiht. Es kan aber mit grosser Wahr-sche-nlichkeit angenommen werden, dass der grösste Teil der unreifzelligen Leukoblastosen zwischen dem 1. und 10. Lebensjahr ebenfalls Lymphoblastosen sind. Für die älteren Altersgruppen trifft dies nicht in demselben Umfang zu.

(6) Chronische Myelosen

Diese Gruppe umfasst die chronisch myeloische Leukämie klassischer Prägung, sowie einige Fälle von aleukämischen Myelosen. Fälle mit terminalem Myeloblastenschub wurden in der vorliegenden Gruppe beibe-halten. Einige Fälle mit Vorherrschen besonderer Zellformen wurden in die Gruppe der seltenen Leukämieformen eingereiht.

(7) Myeloblastosen

Aufgenommen wurden die leukämischen und subleukämischen Myeloblasten-Paramyeloblasten- und Parapromyelozytenleukämien. Die gelegentlich als Monozytenleukämie Typ Naegeli oder Marchal diagnostizierten Fälle gehören ebenfalls in diese Gruppe, da es sich bei diesen Fällen um Paramyeloblasten oder Parapromyelozytenleukämien handelt. Je ein Fall von Myeloblastom und Myelosarkom wurden den seltenen Leukämie-formen zugeordnet.

(8) Unreifzellige Leukoblastosen

Die Zusammensetzung dieser Gruppe ist recht heterogen. Die gemeinsamen Merkmale sind das Auftreten undifferenzierter Zellformen einerseits, der akute Verlauf andererseits. Grundsätzlich wurden in dieser Gruppe all jene Formen eingereiht, die nicht eindeutig den Lymphoblastosen oder Myeloblastosen zugeordnet werden konnten.

(9) Seltene Leukämieformen

Die Eigenständigkeit dieser Leukämieformen ist fraglich. Sie können

zwanglos als besondere Varianten verschiedener Grundleukämien betrachtet werden. Wenn sie dennoch in einer besonderen Gruppe zusammengefasst wurden, so lediglich, um ihre Seltenheit zu demonstrieren. Die 22 Fälle dieser Gruppe setzen sich zusammen aus: Monozytenleukämie Typ Schilling (11 Fälle), Hämozytoblastenleukämie (3), Plasmazellenleukämie (2), Eosinophilenleukämie (1), aleukämische megakaryozytäre Myelose=Megakaryozyten-Splenomegalie (1), Erythro-leukämie (1), Myeloblastom (1), Myelosarkom (1), polyblastische Retikulo-se (1).

(10) Myelom

Diese Gruppe umfasst die zytologisch, röntgenologisch und seit 1952 elektrophoretisch diagnostizierten Plasmozytome. Ein mittels Ultrazentrifugenuntersuchung verifizierter Fall von Makroglobulinämie Waldenström wurde ebenfalls dieser Gruppe zugeordnet. Die Purpura hyperglobulinaemica (Waldenström) gehört nicht in diese Gruppe.

(11) "Gruppe X"

Sie umfasst Fälle, die in den vorherigen Gruppen nicht untergebracht werden konnten. In 6 Fällen war die Diagnose eindeutig und histologisch gesichert (5 Gaucher'sche Krankh. und eine Hand-Schüller-Christian'sche Krankheit), in weiteren 48 Fällen konnte eine sichere Diagnose nicht erfolgen, der Charakter einer malignen Retikulopathie jedoch mit grosser Wahrscheinlichkeit angenommen werden. Diese Gruppe wurde vor allem darum aufgestellt, um die anderen Gruppen nicht durch Einordnung fraglicher Fälle statistisch zu beeinträchtigen. Die Krankengeschichten dieser Patienten wurden unter den nachstehend angeführten Vermutungsdiagnosen abgeschlossen: (In Klammern die Zahl der Fälle), Lymphogranulomatose ? (15), Maligne Retikulo-se? (2), Lymphosarkom? (1), Lg. oder Maligne Retikulo-se? (4), Lg. oder Brill-Symmers'sche Krankh.? (3), Lg. oder Maligne Retikulo-se oder Umwandlung einer Lg. in eine Maligne Retikulo-se? (3), isolierte Lg. oder Retikulosarkom der Leber? (1), isolierte Lg. der Milz? (1), Sarkom der Milz? (1), "Lymphome" (10), "Splenome" (6), Eosinophiles Granulom der Milz? (1).

Die relativ grosse Zahl der in dieser Gruppe zusammengefassten Fälle ist zum Teil durch die niedrige Sektionsfrequenz in Montpellier zu erklären.

Gruppe der relativ benignen Hämopathien

Der Gruppe der malignen Häm- und Retikulopathien wird eine Gruppe von Hämopathien gegenübergestellt, die in ihrer Gesamtheit einen relativ benignen Charakter aufweisen. Eine eventuelle Häufigkeitszunahme dieser Hämopathien würde beweisen, dass die Häufigkeitszunahme der malignen Hämopathien durchaus kein isoliertes Phänomen darstellt, sondern ebenso die benignen Hämopathien betrifft.

(1) Echte kryptogenetische perniziöse Anämie

Nebst den charakteristischen hämatologischen Stigmata wurden bei der Zuordnung klinisches Bild und Magensäureverhältnisse berücksichtigt. Nicht aufgenommen wurden symptomatische perniziöse Anämien wie z.B. Bothriocephalusperniziösa, Schwangerschaftsperniziösa, "Perniziösa" bei Magen-, Darm-, Leber- und Pankreaserkrankungen, bei Sprue, alimentär bedingte "perniziöse" Anämien usw. Ebenfalls ausgeschlossen wurden sog. prämegaloblastische Anämien.

(2) Konstitutionelle hämolytische Anämie

Aufgenommen wurden nur die Fälle, die der klassischen Beschreibung der Minkowski-Chauffard'schen Krankheit entsprachen, wobei als wesentlich für die Einordnung der Nachweis von Sphärozytose und verminderter osmotischer Resistenz der Erythrozyten angesehen wurde. Familiäre Belastung konnte nicht in allen Fällen nachgewiesen werden, was jedoch mit den Angaben der Literatur übereinstimmt. Ausgeschlossen wurden alle anderen Formen akuter und chronischer hämolytischer Anämien.

(3) Polycythaemia vera

Aufgenommen wurde nur die primäre, idiopathische Polycythaemia rubra vera. Ausgeschlossen wurden alle sekundären Polyglobulien.

(4) Essentielle Thrombopenie (Morbus maculosus Werlhof)

Es muss heute ernstlich in Frage gestellt werden, ob die nach Werlhof bezeichnete Krankheit eine tatsächliche Einheit darstellt. Wir halten uns dennoch an die klassische Beschreibung und schlies-

sen aus dieser Gruppe alle symptomatischen Thrombopenien im Gefolge anderer Erkrankungen, sowie infolge Intoxikation und Autoantikörpereinwirkung aus.

(5) Infektiöse Mononukleose

(6) Hämophilie

Von den 27 Hämophilen unserer Statistik konnten 22 im Hämatologischen Institut nach moderneren Gesichtspunkten untersucht werden. 20 Fälle gehören der Hämophilie A: Mangel an antihämphilem Globulin = Faktor VIII, 2 Fälle der Hämophilie B: Mangel an Christmas = Faktor IX, an. Sog. Pseudohämophiliefälle wurden nicht aufgenommen.

(7) Morbus Willebrand - Jürgens

Die Fälle dieser Gruppe sind charakterisiert durch Blutungsneigung bei normaler Thrombozytenzahl, normaler Gerinnungs- und Retraktionszeit, jedoch stark verlängerter Blutungszeit. Ob es sich bei dieser hämorrhagischen Diathese wirklich um eine Störung der Thrombozytenfunktion handelt, wie ursprünglich angenommen, muss nach neueren Untersuchungen in Frage gestellt werden. C a z a l und I z a r n konnten mittels Kapillaroskopie morphologische und funktionelle Anomalien der Kapillaren nachweisen und damit die Befunde von M a c F a r l a n , R o s k a m , sowie E s t r e n M e d a l und D a m e s h e k bestätigen, die in der Willebrand-Jürgens'schen Krankheit nicht eine Thrombopathie, sondern eine Kapillaropathie sehen.

Analytische Übersicht der Ergebnisse

Die in den einzelnen Kliniken erhobenen Zahlen wurden tabellarisch zusammengefasst und in den Tabellen 1 - 6 A dargestellt. Aus Platzgründen, sowie in anbetracht der geringen Zahl der Fälle der Gruppe der relativ benignen Hämopathien wurden diese nicht für alle Kliniken in getrennten Tabellen untergebracht. Eine detaillierte Überschrift der einzelnen Tabellen erlaubt jedoch ohne Schwierigkeit die Orientierung. Es sei ferner schon jetzt auf die zusammenfassenden Tabellen 7, 7 A und 7 B hingewiesen.

Bei allen in den Tabellen 1 - 6 A angegebenen Zahlen handelt es sich um absolute Zahlen.

Tabelle 1. Verteilung und Häufigkeit der Retikulopathien und Hämopathien in der Med. Univ.-Klinik B (Dir. Prof. G. GIRAUD)

[illegible]

M = Männer
F = Frauen

Tabelle 2. Verteilung und Häufigkeit der Retikulopathien und Hämopathien in der Med. Univ.-Klinik A (Dir. Prof. P. BOULET)

Jahr	Gesamtzahl der Patienten		Lympho- granulomatose			Retikulo- sarkom			Lympho- sarkom			Chron. Lymphadenose			Lympho- blastosen			Chron. Myelosen			Myelo- blastosen			Unreife Zellige Leukoblastos.			
	M	F	Insg.	M	P	Insg.	M	F	Insg.	M	P	Insg.	M	P	Insg.	M	P	Insg.	M	P	Insg.	M	P	Insg.	M	P	Insg.
1938	426	262	688																								
	823	211	1034	4																							
	1031		1031	2	1	3																					
	594	296	890	1	1	2																					
	41	555	286	841	2																						
42	555	286	841	2																							
43	484	288	772	1	1	2																					
44	412	263	675	1	1	2																					
45	551	301	852	1	1	2																					
46	509	342	851	1	1	2																					
47	540	371	911	1	1	2																					
48	431	454	885	1	1	2																					
49	531	443	974	1	1	2																					
1950	509	387	896																								
	631	894	1525																								
	51	766	1281																								
	52	1023	1789																								
	53	1080	730	1810																							
54	804	557	1361																								
1934	6851	47785	11	14	25		4	2	6	4	1	5	6	-	6	2	-	2	4	1	5	2	4	6	2	2	4

Tabelle 3. Verteilung und Häufigkeit der Retikulopathien und Hämopathien
in der Univ.-Klinik für Infektionskrankheiten, Klinik Pasteur (Dir. Prof. M. JANBON)

Jahr	Gesamtzahl der Patienten			Lympho- granulomatose			Retikulo- sarkom			Lympho- sarkom			Chron. Lymphadenose			Lympho- blastosen			Chron. Myelosen			Myelo- blastosen			Unreife- zellige Leukoblastos.		
	M	F	Insg.	M	P	Insg.	M	P	Insg.	M	P	Insg.	M	P	Insg.	M	P	Insg.	M	F	Insg.	M	P	Insg.	M	F	Insg.
1938	466	92	558	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
39	578	158	736	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
1940	1182	159	1341	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
41	548	204	752	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
42	414	177	591	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
43	323	187	510	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
44	311	191	502	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
45	841	370	1211	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
46	472	319	791	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
47	372	241	613	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
48	311	250	561	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
49	395	332	727	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
1950	331	266	599	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
51	415	331	746	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
52	400	278	678	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
53	443	291	734	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
54	577	366	943	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	8379	4142	12521	25	7	32	6	5	11	7	1	8	7	3	10	12	9	21	10	6	16	5	4	9	3	7	10

Tabelle 3A. Übersicht über Verteilung und Häufigkeit von weiteren Retikulopathien und Hämopathien in den Med. Univ.-Kliniken B, A und Klinik Pasteur.

Jahr	Seltene Leukämieformen		Myelom		Gruppe X		Perniziöse Anämie		Konstitut. hämolyt. An.		Polycythaemia vera		Essentielle Thrombopenie		Infektiöse Mononukleose	
	M	F	M	F	M	F	M	F	M	F	M	F	M	F	M	F
1938	-	-	-	-	1	-	1	2	1	1	-	-	-	-	-	1
39	-	-	-	-	1	1	1	2	-	-	-	-	-	-	-	-
1940	-	-	-	-	1	1	1	1	-	-	-	-	-	-	-	-
41	-	-	-	-	1	1	1	1	-	-	-	-	-	-	-	-
42	-	-	-	-	1	1	1	1	-	-	-	-	-	-	-	-
43	-	-	-	-	1	1	1	1	-	-	-	-	-	-	-	-
44	-	-	-	-	1	1	1	1	-	-	-	-	-	-	-	-
45	-	-	-	-	1	1	1	1	-	-	-	-	-	-	-	-
46	-	-	-	-	1	1	1	1	-	-	-	-	-	-	-	-
47	-	-	-	-	1	1	1	1	-	-	-	-	-	-	-	-
48	-	-	-	-	1	1	1	1	-	-	-	-	-	-	-	-
49	-	-	-	-	1	1	1	1	-	-	-	-	-	-	-	-
1950	2	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
51	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
52	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
53	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
54	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
	9	9	8	11	19	13	32	69	11	7	18	6	2	8	1	36

Tabelle 4. Übersicht über Verteilung und Häufigkeit der Retikulopathien und Hämopathien in der Univ. Kinderklinik (Dir. Prof. J. CHAPTAL).

Jahr	Gesamtzahl der Patienten			Lympho-granulomat.			Retikulo-sarkom			Lympho-sarkom			Lympho-blastosen			Myelo-blastosen			Unreife Leukoblast.			Gruppe X			Konstitut. hämol. An.			Essentielle Thrombop.		
	M	P	Insg.	M	P	Insg.	M	P	Insg.	M	P	Insg.	M	P	Insg.	M	P	Insg.	M	P	Insg.	M	P	Insg.	M	P	Insg.	M	P	Insg.
1938	189	159	348	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	-	-	-	-	-	1	1	2	-	-	-	-	-	-	2	-	-
1939	182	172	354	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	-	-	-	-	-	1	1	2	-	-	-	-	-	-	-	-	-
1940	182	185	367	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	-	-	-	-	-	1	1	2	-	-	-	-	-	-	-	-	-
41	152	139	291	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	-	-	-	-	-	1	1	2	-	-	-	-	-	-	-	-	-
42	170	139	309	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	-	-	-	-	-	1	1	2	-	-	-	-	-	-	-	-	-
43	279	230	509	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	-	-	-	-	-	1	1	2	-	-	-	-	-	-	-	-	-
44	262	210	472	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	-	-	-	-	-	1	1	2	-	-	-	-	-	-	-	-	-
45	348	288	636	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	-	-	-	-	-	1	1	2	-	-	-	-	-	-	-	-	-
46	330	285	615	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	-	-	-	-	-	1	1	2	-	-	-	-	-	-	-	-	-
47	349	292	641	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	-	-	-	-	-	1	1	2	-	-	-	-	-	-	-	-	-
48	411	347	758	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	-	-	-	-	-	1	1	2	-	-	-	-	-	-	-	-	-
49	421	370	791	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	-	-	-	-	-	1	1	2	-	-	-	-	-	-	-	-	-
1950	526	450	976	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	-	-	-	-	-	1	1	2	-	-	-	-	-	-	-	-	-
51	610	489	1099	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	-	-	-	-	-	1	1	2	-	-	-	-	-	-	-	-	-
52	503	394	897	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	-	-	-	-	-	1	1	2	-	-	-	-	-	-	-	-	-
53	450	373	823	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	-	-	-	-	-	1	1	2	-	-	-	-	-	-	-	-	-
54	491	403	894	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	-	-	-	-	-	1	1	2	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	5905	4918	10823	3	3	6	2	3	5	4	-	4	19	18	37	2	2	4	16	5	21	2	3	5	2	-	2	2	4	6

Tabelle 5: Übersicht über Verteilung und Häufigkeit der Retikulopathien und Hämopathien unter den in Konsultation gesehenen und nicht hospitalisierten Patienten im Hämatologischen Institut (Dir. Prof. P. CAZAL).

Jahr	Gesamtzahl der Patienten			Lympho-granulomat.			Retikulo-sarkom			Lympho-sarkom			Chron. Lymphaden.			Lympho-blastosen			Chron. Myelosen			Myelo-blastosen			Unreife Leukoblast.		
	M	F	Insg.	M	P	Insg.	M	P	Insg.	M	P	Insg.	M	P	Insg.	M	P	Insg.	M	P	Insg.	M	P	Insg.	M	P	Insg.
1948	5	6	11	1	1	2	1	1	2	1	1	2	1	1	2	1	1	2	1	5	3	8	1	1	2	3	
49	15	5	20	1	1	2	1	1	2	1	1	2	1	1	2	1	1	2	1	5	3	8	1	1	2	3	
1950	23	12	35	1	1	2	1	1	2	1	1	2	1	1	2	1	1	2	1	5	3	8	1	1	2	3	
51	18	23	41	1	1	2	1	1	2	1	1	2	1	1	2	1	1	2	1	5	3	8	1	1	2	3	
52	18	23	41	1	1	2	1	1	2	1	1	2	1	1	2	1	1	2	1	5	3	8	1	1	2	3	
53	13	18	31	1	1	2	1	1	2	1	1	2	1	1	2	1	1	2	1	5	3	8	1	1	2	3	
54	20	23	43	1	1	2	1	1	2	1	1	2	1	1	2	1	1	2	1	5	3	8	1	1	2	3	
	118	112	230	6	6	12	2	3	5	2	1	3	5	4	9	3	1	4	10	12	22	1	1	2	3	2	5

Tabelle 5 A: Übersicht über Verteilung und Häufigkeit von weiteren Retikulopathien und Hämopathien unter den in Konsultation gesehenen und nicht hospitalisierten Patienten im Hämatologischen Institut (Dir. Prof. P. CAZAL)

(Fortsetzung der Tabelle 5)

Jahr	Seltene Leukämieform.			Myelom			Gruppe X			Perniziöse Anämie			Konstitut. hämolyt. An.			Polycythaemia vera			Essentielle Thrombopenie			Infektiöse Mononukleose		
	M	F	Insg.	M	F	Insg.	M	F	Insg.	M	F	Insg.	M	F	Insg.	M	F	Insg.	M	F	Insg.	M	F	Insg.
1948	-	-	-	-	-	-	-	-	-	2	2	2	-	1	2	-	-	-	1	-	1	-	-	-
49	-	-	1	-	-	-	-	1	2	3	1	1	-	1	1	-	-	-	-	-	-	-	-	-
1950	1	-	-	-	-	-	-	2	4	6	1	3	2	1	3	-	-	-	-	-	-	-	-	-
51	-	-	1	-	-	-	-	1	1	1	1	1	1	1	1	-	-	-	-	-	-	-	-	-
52	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
53	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
54	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	1	1	2	-	-	-	8	9	17	1	6	7	5	10	15	2	-	2	2	4	6	-	1	1

Synthetische Übersicht der Ergebnisse.

Ein zusammenfassender Überblick über die Zahl der zwischen 1938 und 1954 in den genannten Univ.-Kliniken von Montpellier diagnostizierten Häm- und Retikulopathien wird in den Tabellen 7 und 7 A gegeben. Um die Jahresschwankungen etwas auszugleichen, wurden jeweils 3 Jahre zu einer Jahresgruppe zusammengezogen. Es ergeben sich somit 5 Jahresgruppen zu je 3 Jahren und eine Jahresgruppe von 2 Jahren (1953 und 1954). Innerhalb jeder Jahresgruppe wurden angegeben: (1) die Gesamtzahl der hospitalisierten Patienten, (2) die absolute Zahl der beobachteten Fälle und (3) die Frequenz der einzelnen Hämopathien, berechnet auf 1 000 Patienten.

Die Tabelle 7 gibt eine Zusammenfassung der Gruppe der malignen Häm- und Retikulopathien, die Tab. 7 A eine Zusammenfassung der Gruppe der relativ benignen Hämopathien.

Zum Zwecke der besseren Vergleichbarkeit erfolgte eine weitere Zusammenfassung der Zahlen in der Tab. 7 B. Die 11 malignen Affektionen der Tab. 7 wurden zu 3 Kolonnen reduziert: (1) Lymphogranulomatose, (2) Retikulosarkom + Lymphosarkom + Gruppe X + Myelom, (3) alle Leukämieformen. Die 7 relativ benignen Hämopathien der Tab. 7 A erscheinen in einer einzigen Kolonne. Ferner gibt eine Kolonne die Gesamtzahl der malignen Häm- und Retikulopathien, schliesslich eine letzte Kolonne die Gesamtzahl aller Häm- und Retikulopathien an.

Tabelle 7. Zusammenfassung der malignen Retikulo- und Hämopathien in Jahresgruppen zu je 3 Jahren. Berechnung der % - Häufigkeit innerhalb der Jahresgruppen. (Berechnung auf Grund der Tabellen 6 und 6A).

Jahre in Jahres- gruppen	Gesamtzahl der Patienten	Lymphogranulo- matose		Retikulo Sarkom		Lymphosarkom		Chronische Lympho- denose		Lympho- blastosen		Chronische Myelose		Myelo- blastosen		Unreife Leuko- blasten		Seltene Leu- kämieformen		Myelom		Gruppe X		Insgesamt	
		F.	%	F.	%	F.	%	F.	%	F.	%	F.	%	F.	%	F.	%	F.	%	F.	%	F.	%		
1938-40	9 262	17	1,83	7	0,89	3	0,32	3	0,38	1	0,10	8	0,86	—	—	3	0,32	2	0,35	—	—	4	0,43	39	4,21
1941-43	7 842	12	1,53	3	0,38	3	0,38	3	0,38	2	0,25	1	0,12	—	—	12	1,53	2	0,25	1	0,12	5	0,63	49	6,24
1944-46	9 004	15	1,66	3	0,33	1	0,11	6	0,66	4	0,44	4	0,44	3	0,33	7	0,77	3	0,33	4	0,44	7	0,77	53	5,88
1947-49	9 428	27	2,86	5	0,53	7	0,74	20	2,12	26	2,75	26	2,75	6	0,63	9	0,95	6	0,63	4	0,42	9	0,95	120	12,72
1950-52	12 185	31	2,54	14	1,14	10	0,82	45	3,69	32	2,70	32	2,70	12	0,98	21	1,72	11	0,90	4	0,32	23	1,88	218	17,89
1953-54	8 625	26	3,01	8	0,92	4	0,46	23	2,66	16	1,85	16	1,85	10	1,15	5	0,57	1	0,11	10	1,15	6	0,69	125	14,49
	56 346	128		37		28		45		98		83		32		53		22		19		54		604	

F. = Fälle

Tabelle 7 A. Zusammenfassung der relativ benignen Hämopathien.
(Zu den Kolonnen der Tab. 6 A wurden die Kolonnen "Hämophilie" und "Morbus Willebrand-Jürgens" hinzugefügt).

Jahre in Jahresgruppen	Perniziöse Anämie		Konstitut. An. hémolyt. An.		Polycythæmia vera		Essentielle Thrombopenie		Infektiöse Mononukleose		Hämophilie		Morbus Willebrand-Jürgens		Insgesamt	
	F.	%	F.	%	F.	%	F.	%	F.	%	F.	%	F.	%	F.	%
1938-40	4	0,43	2	0,21	-	-	2	0,21	1	0,10	-	-	-	-	9	0,97
1941-43	3	0,38	-	-	2	0,25	-	-	1	0,12	-	-	-	-	6	0,76
1944-46	14	1,55	3	0,33	2	0,22	-	-	5	0,55	-	-	-	-	24	2,66
1947-49	17	1,80	9	0,95	2	0,21	3	0,31	7	0,74	1	0,10	-	-	39	4,13
1950-52	28	2,29	12	0,98	1	0,08	5	0,41	20	1,64	17	1,39	7	0,57	90	7,58
1953-54	10	1,15	9	1,04	3	0,34	6	0,69	8	0,92	9	1,04	3	0,34	48	5,56
	76		35		10		16		42		27		10		216	

Tabelle 7 B. Gesamtergebnisse: Synthese auf Grund der Tabellen 7 und 7 A.

	Lymphogranu- lomatose		Retikulosar- kom, Lympho- sarkom, X Gruppe X Myelom		Leukämien		Insgesamt maligne Reti- kulo- und Hämopathien		Insgesamt relativ benigne Hämopathien		Gesamtzahl aller Hämo- und Retikulo- pathien	
	Fälle	%	Fälle	%	Fälle	%	Fälle	%	Fälle	%	Fälle	%
1938-40	17	1,83	7	0,75	15	1,61	39	4,21	9	0,97	48	5,18
1941-43	12	1,53	16	2,04	21	2,67	49	6,24	6	0,76	55	7,00
1944-46	15	1,66	11	1,22	27	3,00	53	5,88	24	2,66	77	8,56
1947-49	27	2,86	25	2,65	68	7,21	120	12,72	39	4,13	159	16,86
1950-52	31	2,54	51	4,18	136	11,16	218	17,89	90	7,38	308	25,27
1953-54	26	3,01	28	3,24	71	8,23	125	14,49	48	5,56	173	20,05
	128		138		338		604		216		820	

In dem Zeitraum von 17 Jahren wurden insgesamt 820 Häm- und Retikulopathien beobachtet, davon

maligne Hämopathien	604 Fälle = 73,65%
benigne Hämopathien	216 Fälle = 26,34%.

In der Reihenfolge der Häufigkeit zeigen die malignen Häm- und Retikulopathien folgende Aufteilung:

1. Leukämien	338 Fälle = 55,96%
2. Lymphogranulomatose	128 Fälle = 21,19%
3. Gruppe X	54 Fälle = 8,94%
4. Retikulosarkome	37 Fälle = 6,12%
5. Lymphosarkome	28 Fälle = 4,63%
6. Myelome	19 Fälle = 3,14%

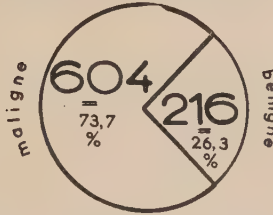
Die 338 Leukämiefälle unterteilen sich in der Reihenfolge der Häufigkeit wie folgt:

1. Lymphoblastosen	98 Fälle = 28,99%
2. Chron. Myelosen	88 Fälle = 26,03%
3. Unreife zellige Leukobl.	53 Fälle = 15,68%
4. Chron. Lymphadenosen	45 Fälle = 13,31%
5. Myeloblastosen	32 Fälle = 9,46%
6. Seltene Leukämieformen	22 Fälle = 6,50%

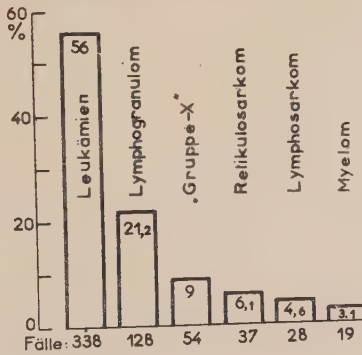
Der Verlauf war in 205 Fällen = 60,63% akut,
in 133 Fällen = 39,34% chronisch.

Eine graphische Darstellung dieser Ergebnisse findet sich in der Abb. 1.

A Insgesamt Hämo-u. Retikulopath. : 820 Fälle



B Maligne Hämo-u. Retikulopath. : 604 Fälle



C Leukämien : 338 Fälle

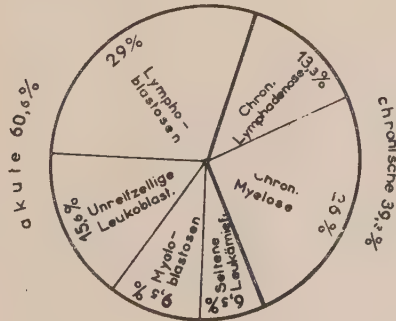


Abb. 1. Graphische Darstellung (auf Grund der Tabelle 7 B) der Gesamtzahl der Hämo- und Retikulopathien in Montpellier.

Besprechung der Ergebnisse.

Die Häufigkeitszunahme der Hämö- und Retikulopathien und ihre Ursachen.

Wie aus den Übersichtstabellen 7 bis 7 B hervorgeht, nahm die Häufigkeit der untersuchten Erkrankungen während des Beobachtungszeitraums in beachtlicher Weise zu. Die Abb. 2 stellt die beobachtete Häufigkeitszunahme graphisch dar und lässt sie noch deutlicher in Erscheinung treten. Verfolgt man den Kurvenverlauf, der die Gesamtfrequenz (GF) der Hämö- und Retikulopathien auf 1 000 hospitalisierte Patienten darstellt, so lassen sich 3 Abschnitte deutlich abgrenzen :

(1) geringer, aber stetiger Anstieg zwischen 1938 und 1946 (Anstieg der GF von 5,1 auf 8,5), (2) steiler Anstieg zwischen 1946 und 1952 (Anstieg der GF von 8,5 auf 25,2), und (3) leichter Abfall zwischen 1952 und 1954 (GF sinkt von 25,2 auf 20), wobei jedoch berücksichtigt werden muss, dass die Durchschnittswerte der letzten Jahresgruppe sich nur auf zwei Jahre beziehen.

Vergleicht man die Häufigkeitszunahme der einzelnen Affektionen zwischen 1938-40 (erste Jahresgruppe der Statistik) und 1950-52 (letzte vollständige Jahresgruppe der Statisti), so ergibt sich folgendes Bild: Die stärkste Zunahme erfolgte in der Gruppe der relativ benignen Hämopathien. Zwischen 1938 und 1940 wurden insgesamt nur 9 Fälle dieser Gruppe diagnostiziert, gegenüber 90 Fällen zwischen 1950-52. Dies entspricht einer 10fachen Zunahme der absoluten Zahl der Fälle bzw. einer 7,6fachen Zunahme der Frequenz pro 1 000 hospitalierten Patienten.

An zweiter Stelle folgen die Leukämien mit einer 9fachen Zunahme der absoluten Zahl bzw. 6,9fachen Zunahme der Frequenz pro 1 000 hospitalisierten Patienten.

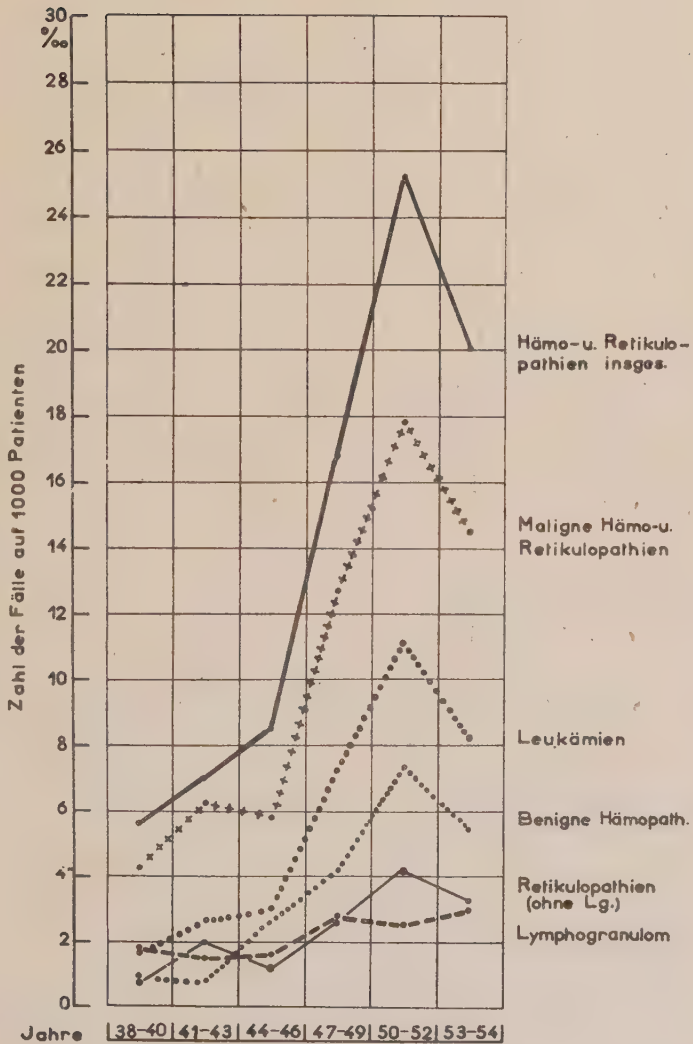


Abb. 2. Graphische Darstellung (auf Grund der Tabelle 7 B) der Häufigkeitszunahme der Hämo- und Retikulopathien in Montpellier von 1938 bis 1954.

An dritter Stelle steht die Gruppe, die sich aus Retikulosarkom, Lymphosarkom, Gruppe X und Myelom zusammensetzt, mit einer 7,2fachen Zunahme der absoluten Zahl der Fälle bzw. 5,5fachen Zunahme der Frequenz.

Die Zunahme der Lg. ist im Vergleich zu den vorgenannten Affektionen nur geringfügig. Bei Vergleich der absoluten Zahl findet sich eine 1,8fache Zunahme, bei Betrachtung der Frequenz sogar nur eine Zunahme von 1,3.

Für die Gesamtzahl aller Hämopathien (maligne und benigne) kann eine 6,4fache Zunahme der absoluten Zahl und eine 4,8fache Zunahme der Frequenz pro 1 000 hospitalisierten Patienten verzeichnet werden.

Auf Grund dieser Zahlen lässt sich für Montpellier folgende Feststellung treffen: Es gibt keine isolierte Häufigkeitszunahme für Leukämien bzw. maligne Retikulopathien. Vielmehr kann in demselben Zeitraum und in denselben Kliniken eine ebenso starke Zunahme der Zahl der benignen Hämopathien beobachtet werden. Es darf angenommen werden, dass diese Befunde nicht nur für Montpellier zutreffen.

Zur Erklärung der beobachteten Häufigkeitszunahme können folgende 3 Hypothesen aufgeworfen werden:

1. Die von den meisten Autoren vertretene Hypothese, dass die in den letzten Jahren zu beobachtende Zunahme der malignen Hämopathien und insbesondere der Leukämien auf Einwirkung gewisser, mit besserer Diagnose nicht in Zusammenhang stehender Faktoren zurückzuführen ist. In diesem Falle müsste jedoch auf Grund unserer Ergebnisse angenommen werden, dass dieselben Faktoren sowohl für die Zunahme der Leukämien und der Myelome, als auch für die der Biermer'schen Anämie und der Hämophilie verantwortlich sind.

2. Die Häufigkeitszunahme gewisser Hämopathien kann durch bessere Diagnostik erklärt werden, diese Erklärung trifft jedoch nicht für andere Hämopathien und insbesondere nicht für die Leukämien zu. Vertreter dieser Hypothese - die nur unter Verletzung der logischen Deduktion angenommen werden könnte - müssten beweisen, auf welche Tatsachen sie eine derartige Auffassung gründen.

3. Die Zunahme aller Hämopathien erklärt sich durch häufigere Erkennung, bedingt durch bessere Diagnostik.

Wir glauben auf Grund der vorliegenden statistischen Erhebung nur die letztgenannte Erklärung als gültig festhalten zu können.

Diese Auffassung findet eine weitere Bestätigung bei Berücksichtigung der lokalen Verhältnisse in Montpellier bezüglich des Standes der hämatologischen Diagnostik im Laufe der letzten 17 Jahre. Die Hämatologie war in Montpellier bis 1940 ein vernachlässigtes Fach. Erst seit der Gründung eines hämatologischen Laboratoriums durch C a z a l in diesem Jahre kann von einer eigentlichen hämatologischen Aktivität gesprochen werden. Diese beschränkte sich am Anfang auf die persönliche hämatologische Arbeit von C a z a l in der Klinik, in der er sukzessive als Stationsarzt, Oberarzt und schliesslich als Professor der inneren Medizin tätig war. In dieser Zeit sammelt sich um ihn ein erster Kreis von Schülern, durch deren Tätigkeit das Interesse an der Hämatologie auf andere Kliniken ausgedehnt wurde. 1948 gibt C a z a l die klinische Tätigkeit auf, um sich ganz der Hämatologie zu widmen. Er übernimmt die Direktion des neu gegründeten "Centre Régional de Transfusion Sanguine et de Recherches Hématologiques", eine Institution, die im wesentlichen auf das vor 8 Jahren von ihm gegründete hämatologische Laboratorium zurückgeht und die von nun an alle die Hämatologie betreffenden Arbeiten der Universität, der Stadt und der Region zentralisiert. Von diesem Zeitpunkt ab liegen genaue Zahlen über die entfaltete hämatologische Aktivität vor. Diese schnellte sprunghaft in die Höhe und bedingte durch Gründung neuer Laboratorien die Verlegung in ein eigenes Gebäude, in dem nebst der Blutbank die 8 Abteilungen des Instituts untergebracht werden konnten. Diese setzen sich zur Zeit zusammen aus je einer Abteilung für die Blutgruppenbestimmung, Immunohämatologie, Zytologie, Blutgerinnung, Elektrophorese, Testserumherstellung, Trockenplasmaherstellung und Plasmafraktionierung (Herstellung von Albumin, Fibrinogen, antihämophilem Globulin und Gamma-Globulinen). 1953 erfolgte die Erhebung in den Rang eines Universitätsinstituts unter der Leitung von Prof. C a z a l .

Vergleicht man nach diesem kurzen historischen Rückblick die Zunahme der hämatologischen Aktivität und die Zunahme der Hämopathien in Montpellier während der letzten 17 Jahre, so ergibt sich eine auffallende Parallele. Es wäre aber verfehlt, allein in diesem Faktor die Ursache der Häufigkeitszunahme zu erblicken. Eine Reihe anderer Faktoren kann genannt, jedoch nur schwer, oder überhaupt nicht zahlenmässig erfasst werden. Dennoch führt auch die Einwirkung dieser Faktoren zu einer häufigeren Erkennung der uns interessierenden Krankheiten, wenngleich die Beziehungen nicht immer leicht aufzu-

decken sind. Nachstehend sollen die einzelnen Faktoren in der Reihenfolge ihrer zahlenmässigen Erfassbarkeit analysiert werden.

I. Zahlenmässig fassbare Faktoren der Häufigkeitszunahme der Hämopathien.

1. Der Einfluss der "Hämatologischen Aktivität".

Fasst man unter der Bezeichnung "hämatologische Aktivität" zu Vergleichszwecken und auswahlweise eine bestimmte Anzahl von hämatologischen Untersuchungen sowie die Frequenz der Bluttransfusionen zusammen, so ergibt sich bei annähernd gleichbleibender Patientenzahl für die Jahre 1948, 1951 und 1954 folgendes Bild:

	1948	1951	1954
Zytologische Untersuchungen	1515	9682	16190
Knochenmarkspunktionen	346	610	622
Blutgruppenbestimmungen	1301	8576	15895
Blutgerinnungsanalysen	-	2486	5299
Elektrophoreseanalysen	-	-	3454
Bluttransfusionen	1577	2644	5466

Die Breitenausdehnung der hämatologischen Untersuchungen und die Anwendung der Hämotherapie befinden sich in weiterer Zunahme. 3 Monate vor Abschluss des Jahres 1955 sind die Gesamtzahlen des Vorjahres in allen angeführten Untersuchungsbereichen bereits übertroffen. Dies bedeutet, dass der Saturationspunkt noch nicht erreicht wurde. Auf die Phase der gezielten hämatologischen Untersuchungen folgte die der systematischen Untersuchungen, eine Entwicklung, die noch andauert. Besser als die grob quantitativen Zahlen der "hämatologischen Aktivität" in ihrer Gesamtheit zeigen die speziellen Untersuchungen des Blutes und der blutbildenden Organe den direkten Einfluss der Zunahme der Analysen auf die zunehmende Erkennung der Hämopathien.

2. Der Einfluss neuer Untersuchungsmethoden.

a) Die Knochenmarkspunktion

Erst durch die von A r i n k i n 1929 angegebene Methode der Sternalpunktion wurde die Untersuchung des Knochenmarks frei für eine allgemeine klinische Anwendung. Zwar wurde das Knochenmark schon erheblich früher durch Trepanation untersucht und die diagnostische Bedeutung einer solchen Untersuchung erkannt. Die

Trepanationstechnik fand aber keinen Widerhall und blieb auf einige wenige Klinken beschränkt. Die Arinkin'sche Methode verbreitete sich dagegen schnell, und ab 1934 liegen zahlreiche Berichte über Knochenmarkspunktionen vor. So berichtet R o h r in diesem Jahr schon über mehr als 200 Punktionen, die von ihm selbst vorgenommen wurden. In dem Kapitel "Untersuchungsmethoden" des Handbuches für allgemeine Hämatologie findet die Arinkin'sche Methode 1933 jedoch noch überhaupt keine Erwähnung (R o h r). Es vergehen noch 10 Jahre, bevor die Punktion des Knochenmarks zu einer klinischen Routineuntersuchung wird.

In Montpellier wurde die erste Knochenmarkspunktion im Frühjahr 1938 durch G. G i r a u d vorgenommen. Sie blieb aber zunächst noch eine isolierte Untersuchungsmethode und ihre Auswertung schwierig, weil es an entsprechend geschulten Zytologen fehlte. Erst durch C a z a l und seinen Schüler L. B e r t r a n d erfuhr die Knochenmarkspunktion eine gezielte und breitere Anwendung. Die ersten aleukämischen Leukosen wurden vermittels dieser Methode erst 1941 aufgedeckt. 1946 berichtete B e r t r a n d bereits über 15 Fälle mit aleukämischer oder subleukämischer Verlaufsform in Montpellier.

Der Anteil der aleukämischen und subleukämischen Verlaufsformen an der Gesamtzahl der in 17 Jahren in Montpellier beobachteten Leukämien sei nachstehend dargestellt.

Jahresgruppen	Zahl der Leukämien	davon aleuk. oder subleuk. Verlaufsform.	in %	Zahl der Knochenmarkspunkt.
1938-40	15	0	0	?
1941-43	21	4	19	unter 150
1944-46	27	7	25,9	etwa 500
1947-49	68	10	13,8	1 114
1950-52	136	18	13,2	1 865
1953-54	71	14	19,5	1 181
1938-54	338	53	15,6	

H e n n e m a n n und D ö r r i n g fanden unter 274 Leukämiefällen, die zwischen 1934 und 1952 an der Med. Univ.-Klinik der Charité in Berlin diagnostiziert wurden, 37 aleukämische und subleukämische Verlaufsformen. Dies entspricht 14,2% und stimmt mit den Ergebnissen von Montpellier weitgehend überein. C o o k e

dagegen gab für das Jahr 1940 für das Gesamtgebiet der U.S.A. den Anteil der Aleukämien an der Gesamtzahl der Todesfälle infolge Leukämie mit nur 4,8% an. Da seine Zahlen auf Grund der Angaben der U.S. Registration Area berechnet wurden, die Zahl der Leukämiefälle aus hämatologisch spezialisierten Kliniken (mit Erkennung der Aleukämien) im Vergleich zu jener aus nicht spezialisierten Kliniken und der Praxis (ohne Erkennung der Aleukämien) aber gering ist, muss der angegebene Prozentsatz als durch die zu breite Basis der Statistik verfälscht und zu niedrig angesehen werden. Es darf ferner geschlossen werden, dass 1940 in den U.S.A. nur etwa ein Viertel der aleukämischen Verlaufsformen erkannt wurde.

Es kann zusammenfassend gefolgert werden, dass (1.) es nicht richtig ist, Zahlen über die Häufigkeit der Leukämien anzugeben, ohne die Zunahme der Häufigkeit infolge Einführung der Knochenmarkspunktion zu berücksichtigen, (2.) dass der Anteil der Aleukämien um so geringer angegeben wird, je breiter die Basis der Statistik, d.h. je grösser die Gesamtzahl der Leukämien ist, die nicht aus spezialisierten Kliniken stammt, (3.) dass etwa 15-20% der Häufigkeitszunahme der Leukämien auf die Einführung bzw. breite Anwendung der Knochenmarkspunktion und somit Erkennung der Aleukämien zurückzuführen ist.

b) Elektrophorese

Ein typisches Beispiel für die häufigere Erkennung einer Krankheit durch Einführung einer neuen Untersuchungsmethode bietet das Plasmozytom. Von 1938 bis 1952, d.h. in 15 Jahren, wurden in den Kliniken, auf die sich unsere Statistik erstreckt, 9 Plasmozytome diagnostiziert bei insgesamt 47 721 Patienten. In den beiden Jahren 1953 und 1954 wurden auf 8 625 Patienten derselben Kliniken 10 Plasmozytome gefunden. Dieser Unterschied erklärt sich durch die Einführung der Elektrophorese als zusätzlicher und wichtiger Methode für die Erkennung dieser Krankheit. Die ersten Elektrophoreseuntersuchungen in Montpellier wurden 1952 durchgeführt, die Zahl der Analysen betrug in diesem Jahr jedoch nur 367. Demgegenüber stieg die Zahl der Untersuchungen 1953 auf 1 699 und 1954 auf 3 454. Vergleicht man die Häufigkeit der Plasmozytome zu jener der Lg., so ergibt sich, dass in der Zeit zwischen 1938 und 1952 auf 11,3 Lg.-Fälle 1 Plasmozytom kam, während von 1953 bis 1954 das Verhältnis

2,6 zu 1 beträgt. Zu demselben Ergebnis kamen L e b o n , M e s s e r s c h m i t t und A m o u y a l bei ihren statistischen Untersuchungen über die Zunahme der Häufigkeit der Plasmozytome an den Univ.-Kliniken von Algier. Bei Vergleich der Todesfälle infolge Plasmozytom in Frankreich und in anderen Ländern stellten die genannten Autoren ferner fest, dass zur Zeit in Frankreich Plasmozytome 10mal weniger diagnostiziert werden als in den U.S.A., England, Kanada, Holland und der Schweiz, Länder, in denen die Elektrophorese seit längerem und in grösserem Umfang angewendet wird.

c) Neuere Diagnose- und Therapiemöglichkeiten bei Blutgerinnungsstörungen

Bei der Durchsicht der Hauptbücher der Kliniken fiel die Ungenauigkeit der Angaben über Erkrankungen, die durch Störungen der Blutgerinnung bedingt sind auf. Von 1938 bis 1946 kommt die Diagnose Hämophilie überhaupt nicht vor. Zwischen 1947 und 1949 wurde ein einziger Fall diagnostiziert, gegenüber 17 Fällen in den darauffolgenden 3 Jahren und 9 Fällen in den Jahren 1953 und 1954. Eine Zunahme der Hämophilie kann erklärt werden durch (1.) bessere Diagnose, (2.) Zustrom der Patienten aus therapeutischen Gründen und (3.) Auftreten von sporadischen Fällen infolge Mutation. Die letztgenannte Möglichkeit kann praktisch ausgeschlossen werden, da die Mutationsrate, die zum Auftreten sporadischer Hämophilie führt, sehr gering ist, 1 : 33 000 nach den Berechnungen von d e n O t t o l a n d e r und H o o r w e g in Dänemark, 1 : 31 250 nach H a l d a n e für England. Die Erkennung und genaue Identifizierung der Hämophilie sowie ihre Abgrenzung gegenüber anderen Blutgerinnungsstörungen wurde in Montpellier erst möglich durch Einrichtung eines entsprechend ausgerüsteten Laboratoriums im Jahre 1949. In diesem Jahre wurde ebenfalls mit der Herstellung und therapeutischen Anwendung von antihäophilem Globulin begonnen. Diese beiden Umstände allein erklären die ungewöhnliche "Zunahme" der Hämophilie seit 1950.

II. Zahlenmässig schwer oder nicht fassbare Faktoren der Häufigkeitszunahme der Hämopathien.

1. Einfluss des Alters und der Verschiebung der Altersschichtung der Bevölkerung.

a) Altersverteilung der Patienten mit Hämö- und Retikulopathien.

Die Tabellen 8 und 8 A zeigen die Altersverteilung der Patienten mit Hämö- und Retikulopathien. Die Altersangabe erfolgt in Altersgruppen zu je 5 Jahren und getrennt nach den beiden Geschlechtern.

Die Altersverteilung der Lg.-Fälle wird in der Abb. 3 graphisch dargestellt und mit den Ergebnissen aus Jena (nach H e i l - m e y e r), Boston (nach J a c k s o n und P a r k e r) und Schweden (nach U d d s t r ö m e r) verglichen.

Der Abb. 3 wird die von G i l l i a m entlehene Abb. 4 gegenübergestellt. Sie soll den Unterschied zwischen Altersverteilung und Altersinzidenz zeigen. G i l l i a m hat erstmalig auf diesen wesentlichen Unterschied hingewiesen. Unter Altersverteilung versteht man die absolute Zahl der Fälle (Erkrankungs- oder Todesfälle) aufgeteilt nach Altersgruppen. Unter Altersinzidenz dagegen soll die Zahl der Fälle (Erkrankungs- oder Todesfälle), bezogen auf 100 000 lebende Personen der entsprechenden Altersgruppe, verstanden werden. Die Zahl, die die Altersinzidenz ausdrückt, ist folglich eine Relativzahl, die anzeigt, ob eine echte Beziehung zwischen der Erkrankungs- bzw. Todeshäufigkeit und dem Alter besteht. Sie drückt das in den einzelnen Altersgruppen bestehende statistische Risiko, an einer bestimmten Krankheit zu erkranken oder zu sterben, aus. Auf die Lg. bezogen, zeigt die Gegenüberstellung der Abb. 3 und Abb. 4 folgendes: Nach der Altersverteilung der Lg.-Fälle (Abb. 3) könnte man annehmen, dass vorwiegend die Altersgruppen zwischen 20 und 50 Jahren befallen werden, wie auch in allen Lehrbüchern angegeben wird. Betrachtet man jedoch die Altersinzidenz (Abb. 4), so stellt man fest, dass dies durchaus nicht zutrifft. Das Risiko, an Lg. zu erkranken, nimmt mit zunehmendem Alter ziemlich gleichmässig zu. Bei Leukämie ist die steigende Mortalität der höheren Altersgruppen noch deutlicher ausgeprägt (siehe Abb. 9 und 10 im 2. Teil des I. Kapitels). Es ergibt sich daraus die

Frage, ob die Zunahme des durchschnittlichen Lebensalters, wie sie in fast allen Ländern zu beobachten ist, nicht zwangsläufig mit einer Zunahme der Leukämien und der Lg. einhergeht. Wir können auf Grund eigener Untersuchungen zu dieser Frage nicht Stellung nehmen, möchten aber unter Punkt b) über diesbezügliche Ergebnisse einer Arbeit von C o o k e kurz berichten.

Tabelle 8. Altersverteilung der Patienten mit Retikulopathien und Hämopathien in Montpellier.

Altersgruppen (in Jahren)	Lympho- grandiomet.			Retikulo- sarkom			Lympho- sarkom			Chron. Lymphadenose			Lympho- blastosen			Chron. Myelosen			Myelo- blastosen			Unreifezell. Leukoblast.		
	M	F	Insg.	M	F	Insg.	M	F	Insg.	M	F	Insg.	M	F	Insg.	M	F	Insg.	M	F	Insg.	M	F	Insg.
0 - 5	2	1	3	2	2	4	2	1	3	-	-	-	-	-	-	-	-	-	3	2	5	16	8	24
6 - 10	4	1	5	1	1	2	1	1	2	-	-	-	19	16	35	-	-	-	1	1	2	3	1	4
11 - 15	4	1	5	-	-	-	3	1	4	-	-	-	15	7	22	-	-	-	1	1	2	2	1	3
16 - 20	3	2	5	-	-	-	1	1	2	-	-	-	17	4	21	-	-	-	1	1	2	1	1	2
21 - 25	3	2	5	-	-	-	1	1	2	-	-	-	17	4	21	-	-	-	1	1	2	1	1	2
26 - 30	3	2	5	-	-	-	1	1	2	-	-	-	17	4	21	-	-	-	1	1	2	1	1	2
31 - 35	3	2	5	-	-	-	1	1	2	-	-	-	17	4	21	-	-	-	1	1	2	1	1	2
36 - 40	3	2	5	-	-	-	1	1	2	-	-	-	17	4	21	-	-	-	1	1	2	1	1	2
41 - 45	3	2	5	-	-	-	1	1	2	-	-	-	17	4	21	-	-	-	1	1	2	1	1	2
46 - 50	3	2	5	-	-	-	1	1	2	-	-	-	17	4	21	-	-	-	1	1	2	1	1	2
51 - 55	3	2	5	-	-	-	1	1	2	-	-	-	17	4	21	-	-	-	1	1	2	1	1	2
56 - 60	3	2	5	-	-	-	1	1	2	-	-	-	17	4	21	-	-	-	1	1	2	1	1	2
61 - 65	3	2	5	-	-	-	1	1	2	-	-	-	17	4	21	-	-	-	1	1	2	1	1	2
66 - 70	3	2	5	-	-	-	1	1	2	-	-	-	17	4	21	-	-	-	1	1	2	1	1	2
71 - 75	3	2	5	-	-	-	1	1	2	-	-	-	17	4	21	-	-	-	1	1	2	1	1	2
76 - 80	3	2	5	-	-	-	1	1	2	-	-	-	17	4	21	-	-	-	1	1	2	1	1	2
	81	47	128	20	17	37	25	3	28	32	13	45	56	42	98	51	37	88	15	17	32	34	19	53

Tabelle 8 A. Altersverteilung der Patienten mit Retikulopathien und Hämopathien in MontPELLIER (Fortsetzung der Tabelle 8).

Altersgruppen (in Jahren)	Seltene Leukämieform.			Myelom			Gruppe x			Perniziöse Anämie			Funktio- n. unolyt. An.			Polycythaemia vera			Essentielle Thrombopenie			Infektiöse Mononukleose		
	M	F	Insg.	M	F	Insg.	M	F	Insg.	M	F	Insg.	M	F	Insg.	M	F	Insg.	M	F	Insg.	M	F	Insg.
0 - 5	1	1	2	-	-	-	3	3	6	-	-	-	5	3	8	-	-	-	1	1	2	-	2	7
6 - 10	-	-	-	-	-	-	-	-	2	-	-	-	4	2	4	-	-	-	1	1	1	-	4	15
11 - 15	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	1	1	-	1	3
16 - 20	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	10
21 - 25	-	-	-	-	-	-	-	-	4	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	3
26 - 30	-	-	-	-	-	-	-	-	4	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	5
31 - 35	-	-	-	-	-	-	-	-	3	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1
36 - 40	-	-	-	-	-	-	-	-	7	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	2
41 - 45	-	-	-	-	-	-	-	-	3	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1
46 - 50	-	-	-	-	-	-	-	-	2	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1
51 - 55	-	-	-	-	-	-	-	-	2	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1
56 - 60	-	-	-	-	-	-	-	-	3	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1
61 - 65	-	-	-	-	-	-	-	-	2	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1
66 - 70	-	-	-	-	-	-	-	-	3	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1
71 - 75	-	-	-	-	-	-	-	-	1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1
76 - 80	-	-	-	-	-	-	-	-	1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1
	11	11	22	8	11	19	29	25	54	32	44	76	18	17	35	8	2	10	5	11	16	21	21	42

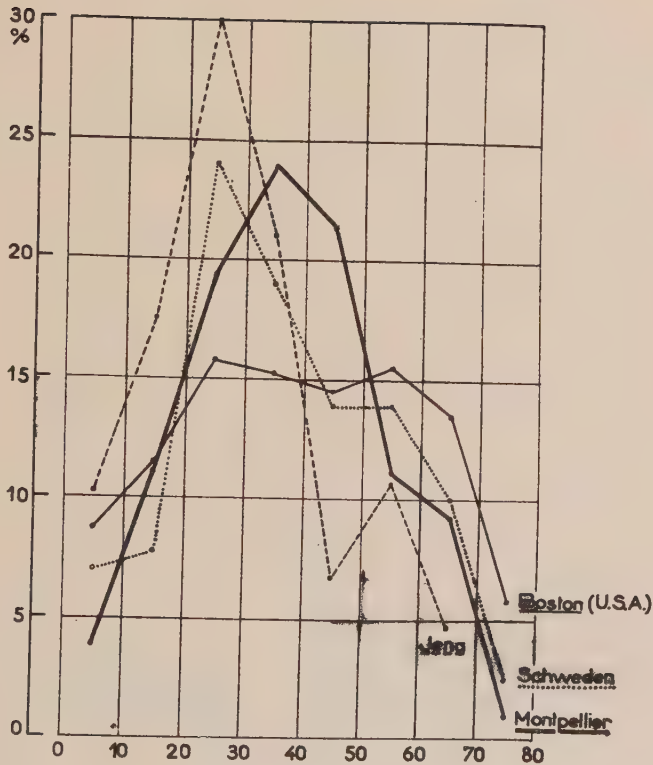


Abb. 3. Altersverteilung der Patienten mit Lymphogranulomatose.
Ordinate: Zahl der Fälle in %.
Abszisse: Alter in Jahren

Vergleich der Ergebnisse von Montpellier (128 Fälle) mit jenen aus Jena (60 Fälle), Schweden (536 Fälle) und Boston (329 Fälle).

(606) AGE, SEX, AND RACE SELECTION OF LEUKEMIA AND LYMPHOMAS

TABLE 1.- Deaths and Age-Specific Death Rates for Lymphatic Leukemia and Hodgkin's Disease among White Males in the United States in 1949

Age	White male population	Lymphatic leukemia			Hodgkin's disease		
		Number of deaths	Death rate per million	Percent of deaths	Number of deaths	Death rate per million	Percent of deaths
0-4	7,112,000	235	33.04	12.2	6	.84	.5
5-9	5,977,000	134	22.42	7.0	17	2.84	1.2
10-14	4,028,000	45	9.13	2.3	28	5.68	2.0
15-19	4,650,000	70	15.05	3.6	30	6.39	2.8
20-24	5,124,000	30	7.61	2.0	68	13.27	4.8
25-29	5,271,000	28	5.31	1.5	100	18.97	7.1
30-34	4,008,000	26	5.30	1.4	109	22.21	7.7
35-39	4,765,000	41	8.60	2.1	123	25.81	8.7
40-44	4,430,000	40	11.06	2.6	113	25.51	8.0
45-49	4,060,000	60	17.00	3.6	112	27.59	7.9
50-54	3,703,000	108	29.16	5.6	133	35.92	9.4
55-59	3,380,000	173	51.18	9.0	126	37.28	8.9
60-64	2,803,000	218	77.77	11.3	147	52.44	10.4
65-69	2,036,000	200	102.65	10.9	106	52.06	7.5
70-74	1,421,000	184	129.49	9.6	92	64.74	6.5
75+	1,506,000	295	195.88	15.3	93	61.75	6.6
Age unk.		1			2		
Total	66,074,000	1,424	29.12	100.0	1,414	21.40	100.0

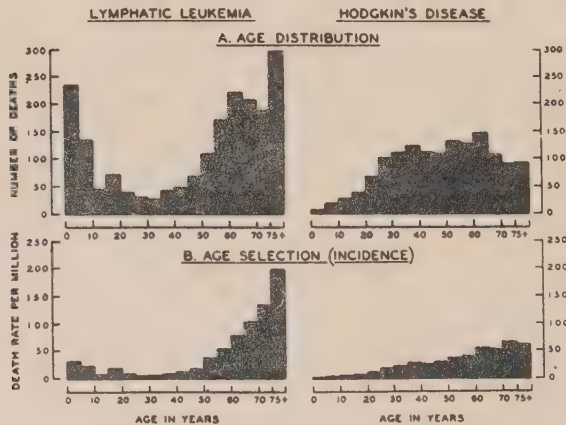


FIG. 1. Age distribution and age selection (incidence) at death from lymphatic leukemia and Hodgkin's disease, for white males in the United States during 1949.

Nach A.G.GILLIAM, Blood 8,693-702 (1953)

Abb. 4. Altersverteilung und Altersinzidenz der Todesfälle infolge Lymphadenose u. Lymphogranulomatose in der weissen männlichen Bevolk. der U.S.A. (1949). Die Abb. soll den Unterschied zwischen Altersverteilung und Altersinzidenz zeigen.

Altersverteilung der Patienten mit akuten und chronischen Leukämien in Montpellier.

(Auf Grund der Tabellen 8 und 8 A)

Alter in Jahren	Akute Leukämien	Chron. Myelosen	Chron. Lymphadenosen
0 - 5	64	-	-
6 - 10	20	-	-
11 - 15	11	4	-
16 - 20	7	1	1
21 - 25	10	9	2
26 - 30	6	7	1
31 - 35	8	10	1
36 - 40	13	19	1
41 - 45	10	2	-
46 - 50	8	7	7
51 - 55	15	10	6
56 - 60	11	9	7
61 - 65	8	3	9
66 - 70	10	6	8
71 - 75	1	1	1
76 - 80	3	-	1
	205	88	45

Beachte: 95% der Leukämien bis zum 15. Lebensjahr sind akute Leukämien. C o o k e gibt den Anteil der kuten Formen ebenfalls mit 95% an.

Abb. 5 zeigt die graphische Darstellung der Altersverteilung der Patienten mit Leukämie in Montpellier. In der Abb. 6 wird die Altersverteilung der Leukämiefälle von Montpellier mit den Ergebnissen von F o r k n e r verglichen.

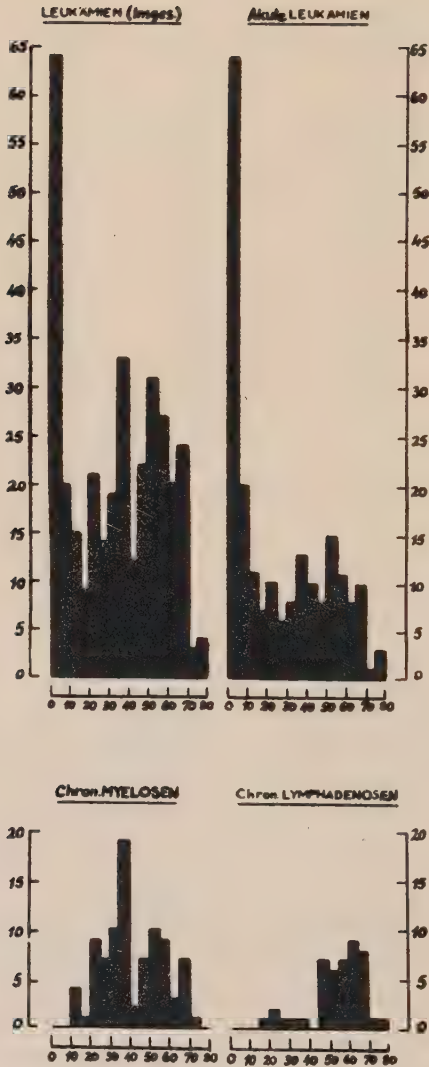


Abb. 5. Altersverteilung der Patienten mit Leukämie in Montpellier.
Ordinate: Zahl der Fälle,
Abszisse: Alter in Jahren.

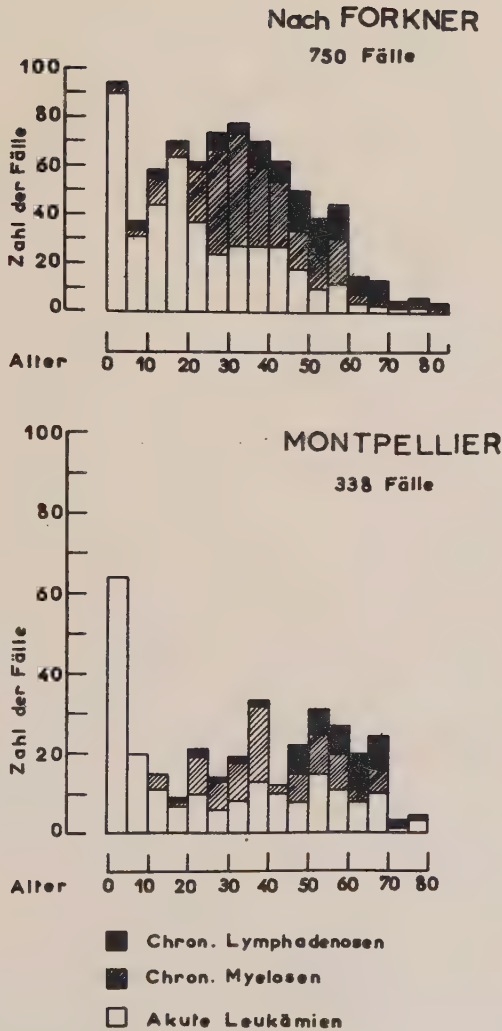


Abb. 6. Vergleich der Altersverteilung der Leukämiefälle in Montpellier mit den Zahlen von C.E. FORKNER (U.S.A.).

b) Verschiebung der Altersschichtung der Bevölkerung

C o o k e untersuchte die Altersinzidenz der Todesfälle infolge Leukämie in den U.S.A. in den Jahren 1930, 1940 und 1949. Abb. 7 zeigt seine Ergebnisse. Wie aus dem Kurvenverlauf zu ersehen ist, lassen sich 3 Abschnitte unschwer abgrenzen.

(a) Keine signifikante Änderung der Mortalität in den Altersgruppen zwischen 15 und 49 Jahren in dem Zeitraum von 1930 bis 1949.

(b) Verdoppelung der Mortalitätsfrequenz in den Altersgruppen zwischen 0 und 14 Jahren.

(c) Steiler Anstieg in den Altersgruppen jenseits des 50. Lebensjahres. Die Steigerung erreicht 1949 für die Altersgruppe zwischen 70 und 74 Jahren den 4fachen, für die Altersgruppe jenseits des 74. Lebensjahres den 5fachen Wert von 1930. Betrachtet man die von C o o k e angegebenen Absolutzahlen der Leukämien in den

3 Jahren,	1930	1940	1949
a) Zahl der Fälle unter dem 50. Lj.	1484	2564	3483
b) Zahl der Fälle jenseits des 50. Lj.	1024	2576	4610
Insgesamt	2508	5140	8093
Quotient a : b	1,44	0,99	0,75,

so ergibt sich, dass die Gesamtzunahme der Leukämien seit 1930 hauptsächlich durch die Häufigkeitszunahme innerhalb der Altersgruppen jenseits des 50. Lebensjahres bedingt ist. Was aus der C o o k e ' schen Kurve (Abb. 7) nicht hervorgeht, jedoch aus einer Tabelle seiner Arbeit zu ersehen ist, ist die seit 1930 zunehmende Ver-
alterung der Bevölkerung der U.S.A. Diese Altersumschichtung geht aus den nachstehenden Zahlen hervor:

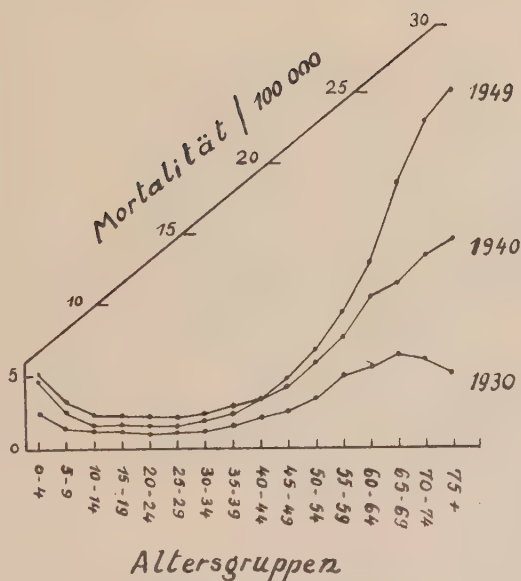


Abb. 7. Altersinzidenz der Todesfälle infolge Leukämie in den Jahren 1930, 1940 und 1949 in den U.S.A. (Nach J.V. COOKE).

Ordinate: Mortalität auf 100 000 Personen.

Abszisse: Altersgruppen in Jahren.

Der Kurvenverlauf zeigt deutlich, dass die Gesamtzunahme der Leukämien seit 1930 hauptsächlich durch die Häufigkeitszunahme innerhalb der Altersgruppen jenseits des 50. Lebensjahres bedingt ist.

	Einwohner unter 50 Jahren	Einwohner über 50 Jahren
1930 :	101 674 000	20 997 000
1949 :	115 914 000	32 805 000
Quotient 1949:1930	1,14	1,56

Da das häufigere Vorkommen der Leukämien in den höheren Altersgruppen bekannt ist, ergibt sich, dass mit Ausdehnung des durchschnittlichen Lebensalters und Zunahme der höheren Altersgruppen die Zahl der Leukämien ebenfalls zunimmt, was auch durch die C o o k e sche Statistik bestätigt wird. Diese Verschiebung innerhalb der Altersgruppen kann jedoch nicht den Anstieg der Kurve der Altersinzidenz erklären. Diese erklärt sich vielmehr aus der besseren Erfassung der Leukämien dieser Altersgruppen in den letzten Jahren. Die Ursachen, die zu einer besseren Erfassung gerade der Fälle der älteren Altersgruppen in den letzten 20 Jahren geführt haben, sind im einzelnen sehr komplex und vorwiegend auf soziale Umschichtungen der modernen Gesellschaft zurückzuführen.

2. Weitere Faktoren

Eine weitere Reihe von Faktoren ist in ihrer Einwirkung auf die strukturelle Änderung der Bevölkerungszusammensetzung und der sich daraus ergebenden Folgen, oder in ihrem Einfluss auf die häufigere Erkennungsmöglichkeit der uns interessierenden Erkrankungen nur schwer zahlenmässig zu erfassen. Hier könnte die häufigere Krankenhauseinweisung infolge besserer Vorauswahl, infolge Ausdehnung des Sozialversicherungswesens, oder durch Änderung der Mentalität der Bevölkerung genannt werden. Schliesslich ist es schwer, die Ausweitung des medizinischen Wissens und die Tiefen- und Breitenausdehnung der hämatologischen Kenntnisse ziffernmässig zu erfassen. Gerade aber in diesen Faktoren liegen die auslösenden Ursachen jener Veränderungen, deren Untersuchung Gegenstand vorliegender Arbeit war.

2. Teil

BERECHNUNGEN ZUR STATISTIK DER LYMPHOGRANULOMATOSE UND DER LEUKÄMIEN AUF GRUND DER ZAHLENGABEN DER WELTGESUNDHEITSORGANISATION (x)

- (x) Dem Statistischen Amt der Weltgesundheitsorganisation, Genf, sei auch an dieser Stelle für die Überlassung der Zahlenunterlagen gedankt.

Übersicht über die Entwicklung der statistischen Erhebungen über die Mortalität infolge Lymphogranulomatose, Leukämie und Aleukämie auf internationaler Ebene.

Die erste "Internationale Nomenklatur der Todesursachen" wurde 1900 geschaffen. In dem Kapitel "Allgemeinerkrankungen" erscheint unter Nr. 53 die Rubrik "Leukämie". Bei Berücksichtigung des medizinischen Wissensstandes der Zeit und der sich daraus ergebenden Ungenauigkeit der Diagnose ist jedoch zu vermuten, dass die Definition der Leukämie unklar, ihre Anwendung recht uneinheitlich war.

Die 1909 vorgenommene Revision der internationalen Nomenklatur brachte keine Änderung der Einteilung. Die "Leukämien" rangieren unverändert bei den "Allgemeinerkrankungen". Wenn wir dennoch wissen, dass unter der Bezeichnung "Leukämie" auch die Lg. miterfasst wurde, so lediglich aus der Aufzählung der in diese Rubrik aufzunehmenden Krankheiten.

In der 3. Revision von 1920 tritt die Hodgkin'sche Krankheit erstmalig namensmässig in Erscheinung. Sie wurde zwar von den Leukämien abgetrennt, umfasst aber alles, was man zu jener Zeit als "Pseudo-leukämie" bezeichnete.

Die 4. Revision (1929) reiht Leukämien und Aleukämien in das Kapitel "Erkrankungen des Blutes und der blutbildenden Organe" ein, und unterteilt sie in a) echte Leukämien und b) Aleukämien. Die Bezeichnung Hodgkin'sche Krankheit ist weder im Titel, noch im Untertitel dieser Rubrik anzutreffen. Man findet sie jedoch in der Anweisung der in die Gruppe der Aleukämien aufzunehmenden Krankheiten. Nach der Auffassung der 4. Revision stellt die Lg. nur eine Fraktion der unter dem Buchstaben b) angeführten Untergruppe der Aleukämien dar. Dies trifft allerdings nur für die detaillierte Klassifikationsliste der 4. Revision zu. Die intermediäre Klassifikationsliste derselben Revision fasst, ohne weitere Untergruppen zu unterscheiden, "Leukämien, Aleukämien und andere Erkrankungen des Blutes und der blutbildenden Organe" zusammen, während die gekürzte Klassifikationsliste die beiden uns interessierenden Krankheiten in "Andere Allgemeinerkrankungen und chronische Vergiftungen" einschliesst.

Erst mit der 5. Revision der Nomenklatur (1938) werden Leukämie und

Lg. endgültig getrennt. Letztere erscheint unter der Bezeichnung "Maligne Lymphogranulomatose" in dem Kapitel "Andere infektiöse und parasitäre Erkrankungen". Erst von diesem Zeitpunkt an können genauere Zahlen über Todesfälle infolge Lg. erhalten werden. Dies jedoch nur in jenen Ländern, die ihre Klassifikation und Meldung nach der detaillierten Liste der 5. Revision durchführen. In den Ländern, in welchen nach der intermediären oder gekürzten Klassifikationsliste gemeldet wird, rangiert die Lg. in der Gruppe "Andere infektiöse und parasitäre Erkrankungen" und kann von diesen, auch retrospektiv, nicht getrennt werden.

Was die Leukämien betrifft, so unterscheidet die detaillierte Liste der 5. Revision Leukämien und Aleukämien. Die intermediäre Klassifikationsliste fasst "Leukämien, Aleukämien und andere Erkrankungen des Blutes und der blutbildenden Organe" in einer Rubrik zusammen. Die gekürzte Klassifikationsliste vereinigt in einer Rubrik "Avitaminosen, andere Allgemeinerkrankungen, Erkrankungen des Blutes und chronische Vergiftungen". Zusammenfassend kann also festgestellt werden, dass selbst ab 1938 nur von den Ländern, die nach der detaillierten Klassifikationsliste der 5. Revision melden, verwertbare Zahlen über Mortalität infolge Lg. und Leukämie vorliegen.

Die 6. Revision (1948), die heute noch in Kraft ist, schafft ein neues grosses Kapitel für Tumoren unter der Bezeichnung "Tumoren des lymphatischen und hämopoëtischen Gewebes". In der detaillierten Klassifikationsliste erscheint die Lg. unter Nr. 201, Leukämie und Aleukämie unter Nr. 204. Die intermediäre Liste der 6. Revision lässt Leukämie und Aleukämie intakt, fasst aber die Lg. mit Lymphosarkom und Retikulosarkom, anderen Formen von Lymphomen (Retikulozen), multiplem Myelom und Mycosis fungoides in einer Gruppe zusammen. Die gekürzte Klassifikationsliste reiht alle neoplastischen Affektionen in die Rubrik "Maligne Tumoren, einschliesslich Tumoren des lymphatischen und hämopoëtischen Gewebes" ein, ohne weitere Unterteilungen vorzunehmen.

Schliesslich sei noch erwähnt, dass in verschiedenen Ländern eigene, sog. nationale Nomenklaturen verwendet werden, die in ihren Einteilungsprinzipien von der internationalen Nomenklatur abweichen und Vergleiche kaum zulassen.

Aus dieser kurzen Darstellung mögen die Schwierigkeiten hervorgehen,

die sich bei der Aufstellung eines numerisch homogenen und vergleichbaren Zahlenmaterials ergeben. Zu den genannten Schwierigkeiten, die durch die sukzessiven Änderungen der Zuordnung der Ig. und der Leukämien innerhalb der einzelnen Revisionen bedingt sind, gesellen sich weitere Vorbehalte. Die Vollständigkeit der Meldung wechselt von einem Land zum andern und innerhalb desselben Landes, von einer Epoche zur andern. Man muss sich auch vergegenwärtigen, dass die Diagnosen nicht in allen Ländern mit derselben Genauigkeit gestellt werden und in demselben Land um so weniger genau sind, je weiter wir zeitlich zurückgehen. Vergleiche auf Grund eines so konstituierten Zahlengutes sind nur bedingt und für einige Fragestellungen möglich.

Eigene Berechnungen auf Grund der Zahlenangaben der Weltgesundheitsorganisation über Mortalität infolge Lymphogranulomatose und Leukämie in den Jahren 1950-1952.

1955 veröffentlichte die Weltgesundheitsorganisation einen Bericht über die Mortalität infolge Lymphogranulomatose und Leukämie in einer grösseren Anzahl von europäischen und überseeischen Ländern. Auf Grund der nationalen Nomenklaturen war es in gewissen Ländern möglich, die Zahlenangaben bis 1921, in einigen Ländern, wie z.B. England, Schottland und Irland, sogar bis 1911 zu verfolgen. Von den meisten Ländern lagen getrennte Zahlen für Lg. und Leukämie jedoch erst seit der Anwendung der detaillierten Klassifikationsliste der 5. Revision der internationalen Nomenklatur (1938) vor. Es muss jedoch bezweifelt werden, ob die in der Rubrik "Hodgkin-sche Krankheit" zahlenmässig aufgeführten Fälle zu jedem Zeitpunkt der Meldeperiode tatsächlich der Definition dieser Krankheit entsprachen. Dieselben Vorbehalte gelten für die "Leukämien". In Kenntnis der diesen Zahlen anhaftenden Fehlermöglichkeiten - wie sie auch aus dem vorstehenden Kapitel hervorgehen - kamen wir zu der Folgerung, dass sie zur Beantwortung der Frage der Häufigkeitszunahme der Lg. und Leukämien nicht herangezogen werden können.

Demgegenüber bieten die Zahlenangaben der statistischen Erhebungen der Jahre 1950-1952 eine ausgezeichnete Gelegenheit, auf Grund eines grossen Zahlenmaterials verschiedene Fragestellungen zu untersuchen und nachzuprüfen. Es wurde insbesondere an solche Fragen gedacht, die in Anbetracht der relativen Seltenheit der Lg. und der Leukämien, bei lokalen Untersuchungen (Kliniken, Path.Inst.usw.) notwendigerweise durch die Fehler der kleinen Zahl beeinträchtigt sind.

Die Zahlenangaben, auf denen die nachstehenden Berechnungen und graphischen Darstellungen beruhen, erfolgten nach der detaillierten Klassifikationsliste der 6. Revision der internationalen Nomenklatur. Lg. und Leukämie sind scharf getrennt. Unter Leukämie ist auch Aleukämie (im Sinne der aleukämischen Verlaufsform einer Leukose) zu verstehen. Die Zahl der Todesfälle wird getrennt nach den beiden Geschlechtern, innerhalb desselben Geschlechts getrennt nach Altersgruppen angegeben. Es wird jeweils darauf hingewiesen, ob es sich um absolute oder relative Zahlen handelt. Die Zahlenergebnisse aus Europa werden mit jenen der weissen Bevölkerung der U.S.A. verglichen. Die

Durchschnittswerte für Europa wurden auf Grund der Meldungen nachstehender Länder berechnet. Für Leukämie: Dänemark, Deutsche Bundesrepublik, England und Wales, Finnland, Frankreich, Italien, Niederlande, Norwegen, Schweden, Schweiz und Schottland (im Text und den Tabellenüberschriften vereinfacht angegeben als Durchschnitt von 11 europäischen Ländern.). Für Lymphogranulomatose: Dieselben ohne Frankreich, da keine Altersangaben der Lymphogranulomatosefälle in den Jahren 1950 und 1951 vorliegt (im Text und den Tabellenüberschriften vereinfacht angegeben als Durchschnitt von 10 europäischen Ländern).

Die Ergebnisse wurden tabellarisch oder graphisch zusammengefasst und in 11 Punkten dargestellt. Der Text wurde auf die zum Verständnis der einzelnen Tabellen und Graphiken notwendige Erklärung beschränkt.

E r g e b n i s s e

(1) Mortalität infolge Lymphogtanulomatose in 10 europäischen Ländern.

Darstellung nach Geschlecht und Altersgruppen.

Jahresdurchschnittswerte auf 100 000 lebende Personen der entsprechenden Altersgruppen.

Siehe Tabelle 9.

Die höchsten Werte wurden von Schottland (2,3 für Männer, 1,5 für Frauen), die niedrigsten Werte von Finnland (1,6 für Männer, 0,9 für Frauen) gemeldet. Der Durchschnittswert für Europa beträgt 2,05 für Männer und 1,32 für Frauen.

Die in den einzelnen Ländern festzustellenden Abweichungen von dieser Durchschnittszahl sind statistisch nicht signifikant.

(2) Mortalität infolge Lymphogranulomatose in 5 aussereuropäischen Ländern.

Darstellung nach Geschlecht und Altersgruppen.

Jahresdurchschnittswerte auf 100 000 lebende Personen der entsprechenden Altersgruppen.

Siehe Tabelle 9 A.

Berücksichtigt wurden Australien, Japan, Kanada, Neu-Seeland, U.S.A.-Gesamtbevölkerung, U.S.A.-Weisse, U.S.A.-Nicht-Weisse.

Die höchsten Werte wurden für die weisse Bevölkerung der U.S.A. gemeldet (2,3 für Männer, 1,3 für Frauen). Die niedrigsten Werte stammen aus Japan (0,5 für Männer, 0,3 für Frauen). Sie sind im Vergleich zu den Werten aus den U.S.A. und Europa signifikant erniedrigt.

Tabelle 9. Mortalität in Folge Lymphogranulomatose (Hodgkin) von 1950-1952 in einigen europäischen Ländern.
Jahresdurchschnittswerte auf 100 000 Personen der entsprechenden Altersgruppe.
(Zusammengestellt auf Grund einer Statistik der Weltgesundheitsorganisation).

Länder	Alle Altersgruppen	Altersgruppen in Jahren											
		-1	1-4	5-9	10-14	15-19	20-29	30-39	40-49	50-59	60-69	70-79	80-
Dänemark	M F	0,8 2,1	0,2 1,5	0,1 -	0,2 -	1,3 0,5	3,0 1,9	3,2 2,5	2,6 2,1	2,8 2,3	3,1 1,7	3,7 1,7	1,3 5,7
Deutsche Bundesrep.	M F	0,4 2,1	0,3 1,3	0,5 0,2	0,5 -	0,7 0,4	1,6 1,6	2,2 1,6	3,0 1,3	3,6 1,7	4,5 2,5	4,5 2,4	1,5 1,5
England und Wales	M F	0,1 2,2	0,1 1,2	0,3 0,2	0,7 0,2	0,8 0,5	2,0 1,1	2,5 1,3	2,5 1,0	3,5 1,3	4,4 2,5	4,5 2,9	2,8 2,1
Finnland	M F	-	0,1	-	0,8 0,4	0,6 0,5	1,5 0,8	2,7 1,4	2,5 0,8	2,4 1,8	3,9 2,0	2,8 2,5	3,0 -
Italien	M F	0,3 2,2	0,2 1,3	0,9 0,2	0,7 0,2	0,9 0,6	1,7 1,4	2,1 1,5	3,6 1,6	4,3 2,0	5,3 2,5	4,8 3,4	3,3 1,8
Niederlande	M F	-	0,3	0,3 0,4	0,9 0,2	1,1 1,3	2,7 3,0	4,3 2,4	3,3 1,4	3,3 1,4	3,2 2,0	2,9 2,3	2,7 1,7
Norwegen	M F	-	0,2	0,5	-	1,0	1,6 2,1	3,2 1,7	2,6 1,4	1,8 1,4	3,2 3,5	2,9 2,8	4,3 2,2
Schweden	M F	-	-	0,5	0,2	0,7	1,5 0,9	1,8 1,5	2,0 1,3	3,0 1,8	3,7 2,2	3,1 2,2	7,5
Schweiz	M F	-	0,2	0,1	0,5	0,4	2,4 1,7	2,7 2,3	2,9 2,2	2,6 1,1	3,3 2,2	6,1 1,6	3,4 3,8
Schottland	M F	-	0,2	0,3 0,2	0,7	1,2 0,7	1,7 1,0	3,2 1,7	3,7 1,9	4,7 2,8	3,9 2,5	2,5 2,8	1,3 2,5

Tabelle 9 A. Mortalität infolge Lymphogranulomatose (Hodgkin) von 1950-1952 in einigen aussereuropäischen Ländern.
Jahresdurchschnittswerte auf 100 000 Personen der entsprechenden Altersgruppe.
(Zusammengestellt auf Grund einer Statistik der Weltgesundheitsorganisation).

Länder	Alle Alters- gruppen	Altersgruppen in Jahren											
		-1	1-4	5-9	10-14	15-19	20-29	30-39	40-49	50-59	60-69	70-79	80-
Australien	M 1,4 F 0,9	-	-	0,6 0,1	0,3 0,2	0,5 0,4	1,2 0,6	1,6 0,6	1,1 1,2	2,7 1,6	3,3 2,4	6,0 3,1	0,8 1,8
Japan	M 0,5 F 0,5	0,2 0,2	0,2 0,1	0,2 0,1	0,1 -	0,2 0,1	0,2 0,1	0,3 0,2	0,8 0,6	1,6 0,9	2,7 1,4	2,9 1,4	1,7 2,5
Kanada	M 2,0 F 1,1	0,2 -	-	0,2 0,1	0,5 0,4	0,6 0,2	1,8 1,3	1,9 1,2	2,4 0,9	4,1 1,8	4,9 3,2	7,1 3,6	8,7 2,9
Neu-Seeland	M 1,7 F 1,1	-	0,3 -	-	0,4 -	0,5 -	1,5 1,2	1,8 0,8	3,1 0,6	3,9 2,0	2,8 4,2	5,0 3,3	5,8
U.S.A. (Insg.)	M 2,2 F 1,5	0,1	0,1	0,3 0,1	0,4 0,1	1,0 0,6	2,0 1,2	2,4 1,3	2,8 1,4	3,9 1,9	5,0 3,4	6,5 4,0	5,6 3,1
Weisse	M 2,3 F 1,5	-	0,1	0,3 0,1	0,4 0,1	1,0 0,6	2,1 1,3	2,5 1,4	2,8 1,4	4,0 2,0	5,2 3,5	6,7 4,1	5,9 3,3
Nicht-Weisse	M 1,4 F 0,8	0,1 0,1	0,3 -	0,2 0,1	0,3 0,2	0,6 0,5	1,1 0,8	2,1 1,1	2,5 1,3	3,1 1,5	3,0 1,8	3,4 2,3	2,2 1,4

(3) Mortalität infolge Leukämie und Aleukämie in 11 europäischen Ländern.

Darstellung nach Geschlecht und Altersgruppen.

Jahresdurchschnittswerte auf 100 000 lebende Personen der entsprechenden Altersgruppen.

Siehe Tabelle 10.

Die höchsten Mortalitätsziffern werden von Dänemark gemeldet (7,3 für Männer, 5,1 für Frauen).

Die niedrigsten Mortalitätsziffern stammen, ähnlich wie für Lymphogranulomatose, aus Finnland (3,5 für Männer, 3,4 für Frauen).

Der Durchschnittswert für Europa beträgt 5,24 für Männer und 4,08 für Frauen.

Die Mortalitätsziffern der einzelnen Länder sind als Varianten dieser Durchschnittszahl zu betrachten und in ihren Abweichungen statistisch nicht signifikant.

(4) Mortalität infolge Leukämie und Aleukämie in 5 aussereuropäischen Ländern.

Darstellung nach Geschlecht und Altersgruppen.

Jahresdurchschnittswerte auf 100 000 lebende Personen der entsprechenden Altersgruppen.

Siehe Tabelle 10 A.

Berücksichtigt wurden Australien, Japan, Kanada, Neu-Seeland, U.S.A.-Gesamtbevölkerung, U.S.A.-Weisse, U.S.A.-Nicht-Weisse.

Die höchsten Mortalitätsziffern wurden, ähnlich wie bei der Lymphogranulomatose, für die weisse Bevölkerung der U.S.A. gemeldet (7,5 für Männer, 5,4 für Frauen).

Die niedrigsten Ziffern stammen, ebenfalls wie bei der Lymphogranulomatose, aus Japan (2,0 für Männer, 1,5 für Frauen). Die Abweichung von der Mortalitätsziffer der U.S.A. und von dem Durchschnittswert für Europa ist statistisch als signifikant zu betrachten.

Tabelle 10. Mortalität infolge Leukämie und Aleukämie von 1950-1952 in einigen europäischen Ländern.
(Jahresdurchschnittswerte auf 100 000 Personen der entsprechenden Altersgruppe.
(Zusammengestellt auf Grund einer Statistik der Weltgesundheitsorganisation)).

Länder	L e u k ä m i e	Alle Alters- gruppen	Altersgruppen in Jahren											
			-1	1-4	5-9	10-14	15-19	20-29	30-39	40-49	50-59	60-69	70-79	80-
Dänemark	M	7,3	3,3	5,7	3,8	2,5	3,8	3,0	2,7	5,2	8,9	21,7	36,7	23,8
	F	5,1	7,3	7,4	0,9	1,3	2,2	3,8	2,2	3,8	7,4	14,2	17,4	15,8
Deutsche Bundesrep.	M	4,8	3,8	5,0	2,2	2,0	2,5	2,0	2,5	3,6	7,2	13,8	15,8	9,6
	F	3,5	2,6	4,2	1,6	1,5	2,0	1,5	2,0	3,0	5,2	8,1	9,6	6,0
England und Wales	M	4,9	2,6	5,3	2,6	2,2	2,2	2,2	2,2	3,6	6,3	12,9	15,5	13,2
	F	4,0	2,8	4,5	1,8	1,5	1,8	1,5	1,8	3,1	5,1	8,6	11,2	7,7
Finnland	M	3,5	4,2	4,2	1,1	2,1	2,1	2,1	2,4	3,9	4,7	9,0	9,2	10,0
	F	3,4	3,7	3,9	1,1	1,2	2,3	2,3	2,3	3,4	5,9	8,9	5,8	3,3
Frankreich	M	4,6	3,2	5,8	2,7	2,3	2,3	2,3	2,5	3,7	6,0	10,7	11,6	6,1
	F	3,4	3,2	4,5	2,1	1,6	2,4	1,6	2,4	2,9	4,3	6,2	6,3	4,2
Italien	M	4,0	5,1	5,6	2,0	2,1	2,1	2,1	2,5	4,0	6,1	8,8	11,1	3,8
	F	2,9	3,7	4,6	1,9	1,6	2,1	1,6	2,1	2,8	4,6	6,3	4,4	1,7
Niederlande	M	5,3	2,5	5,3	2,5	2,3	2,7	2,3	2,7	3,9	9,4	16,4	19,8	16,0
	F	4,2	2,7	5,7	2,0	1,8	2,4	1,8	2,4	3,1	6,7	10,8	13,5	8,1
Norwegen	M	6,1	7,3	7,4	4,3	2,0	1,7	2,0	1,7	4,5	9,1	17,3	28,8	7,3
	F	5,1	11,3	5,9	1,9	1,8	2,3	1,8	2,3	3,2	7,4	12,7	15,3	10,1
Schweden	M	6,8	7,8		2,2	2,3	2,7	2,3	2,5	4,4	10,4	16,8	25,2	24,2
	F	5,0	6,1		3,0	1,6	1,8	1,6	2,6	3,7	6,6	11,0	15,7	12,0
Schweiz	M	5,9	2,5	5,7	3,0	2,4	2,5	2,4	4,9	3,8	6,6	15,3	23,1	24,0
	F	4,5	2,5	7,2	1,8	1,1	2,1	1,1	2,1	3,2	6,6	9,3	13,2	13,8
Schottland	M	4,5	1,5	4,3	4,3	2,4	2,4	2,4	2,4	2,9	5,8	10,4	17,1	11,3
	F	3,8	0,7	5,7	1,4	1,7	1,4	1,7	1,8	3,7	5,2	8,3	9,3	10,7

Tabelle 10 A. Mortalität infolge Leukämie und Leukämie von 1950-1952 in einigen aussereuropäischen Ländern.
Jahresdurchschnittswerte auf 100 000 Personen der entsprechenden Altersgruppe.
(Zusammengestellt auf Grund einer Statistik der Weltgesundheitsorganisation).

Länder	Geogr.	Alle Altersgruppen	Altersgruppen in Jahren										60-69	70-79	80-
			-1	1-4	5-9	10-14	15-19	20-29	30-39	40-49	50-59				
Australien	M F	5,1 4,1	3,3 2,4	5,8 5,6	4,5 3,1	2,2 1,8	2,7 1,2	2,0 1,7	2,5 2,1	3,6 3,2	8,4 6,1	15,7 9,4	17,3 12,9	10,1 13,9	
Japan	M F	2,0 1,5	2,3 2,4	2,9 2,3	1,7 1,3	1,9 1,2	1,9 1,3	1,5 1,1	1,9 1,4	2,1 1,5	2,5 1,9	2,5 1,6	1,3 0,9	1,4 0,6	
Kanada	M F	5,1 4,1	2,9 3,1	5,4 5,5	3,4 2,4	2,3 1,2	3,4 1,9	2,2 1,6	2,5 1,2	3,6 3,3	7,4 6,3	13,9 10,7	21,9 17,2	22,3 15,3	
Neu-Seeland	M F	6,3 4,2	- 1,4	7,7 6,0	3,2 2,5	2,8 1,5	1,6 0,5	2,7 0,8	3,8 2,3	1,9 2,4	7,4 7,8	21,2 8,9	28,3 17,6	24,1 14,1	
U.S.A. (Insg.)	M F	7,1 5,1	3,2 3,1	6,4 5,4	3,7 3,1	2,5 2,0	2,9 1,8	2,3 1,7	2,8 2,5	4,8 4,0	10,2 7,6	21,4 13,3	35,6 21,3	39,0 22,9	
Weisse	M F	7,5 5,4	3,2 3,2	6,9 5,8	4,0 3,3	2,6 2,1	3,1 1,9	2,4 1,7	2,8 2,4	4,9 4,0	10,4 7,7	22,0 13,7	37,2 22,2	41,3 24,2	
Nicht-Weisse	M F	3,9 2,8	3,3 2,6	2,9 2,4	1,8 1,6	1,6 1,3	1,9 1,4	1,7 1,3	2,6 2,7	4,2 3,8	8,2 5,7	13,8 7,4	13,5 7,4	10,7 5,3	

(5) Vergleich der Mortalität infolge Leukämie und Aleukämie bzw. Lymphogranulomatose in verschiedenen Ländern der Welt.

Der Mortalitätsindex stellt den Jahresdurchschnittswert der Jahre 1950 - 1952 dar.

Darstellung auf Grund der Tabellen 9, 9 A, 10 und 10 A, unter Berücksichtigung des Geschlechts, jedoch ohne Berücksichtigung der Altersgruppen.

Siehe Abb. 8.

Aus der Gegenüberstellung der Mortalitätsindizes verschiedener Länder geht hervor, dass jene Länder, die eine hohe Mortalität für Leukämie melden, auch die höchsten Werte für Lymphogranulomatose angeben. An erster Stelle steht die weisse Bevölkerung der U.S.A., unmittelbar gefolgt von Dänemark. Die niedrigsten Mortalitätsziffern wurden für beide Erkrankungen von Japan gemeldet. Im Vergleich zu den Zahlen aus den U.S.A. sind die japanischen Zahlenangaben 3,6mal niedriger für Leukämie und 4,5mal niedriger für Lymphogranulomatose. Im Vergleich zum europäischen Durchschnittswert 2,6mal niedriger für Leukämie und 4,3mal niedriger für Lymphogranulomatose. Ohne genaue Kenntnis aller Faktoren, die bei der Konstituierung der Mortalitätsziffern eine Rolle spielen, kann jedoch nicht die Folgerung gezogen werden, dass Leukämie und Lymphogranulomatose in Japan seltener vorkommen als in den U.S.A. oder Europa. Es kann lediglich festgestellt werden, dass während der Meldeperiode 1950-1952 die japanischen Zahlen signifikant niedriger lagen als in den Vergleichsstaaten.

Der Vergleich der Zahlen für die weisse und nicht-weisse - praktisch gleich schwarze - Bevölkerung der U.S.A. zeigt niedrigere Zahlen für die letztgenannte Bevölkerungsgruppe. Bei Leukämie liegen die Werte 1,4mal niedriger für Männer und 1,9mal niedriger für Frauen. Bei Lymphogranulomatose 1,6mal niedriger für beide Geschlechter. Da Diagnose und Meldung in demselben Land erfolgten, könnte theoretisch angenommen werden, dass eventuell rassenspezifische Faktoren diese Unterschiede bedingen. Die Untersuchungen amerikanischer Autoren haben jedoch ergeben, dass für die schwarze Bevölkerung der U.S.A. nicht dieselben allgemeinhygienischen Verhältnisse (im weitesten Sinne des Wortes und insbesondere bezüglich ärztlicher Betreuung) angenommen werden können wie für die weisse Bevölkerung. Wir verweisen auf die Arbeiten von G o l d m a n (1940),

B u r g e r und L e h m a n (1941), H o s t e r und Mit-
arb. (1947), G i l l i a m (1953) und S h i m k i n (1955).

Schliesslich sei darauf hingewiesen, dass die für die schwarze Be-
völkerung gemeldeten Zahlen mit denen für die Bevölkerung Finnlands
gemeldeten praktisch identisch sind.

Die Annahm eines für die Anfälligkeit gegenüber Leukämie oder
Lymphogranulomatose entscheidenden rassenspezifischen Faktors kann
beim heutigen Wissensstand in dieser Frage nur mit Skepsis disku-
tiert werden.

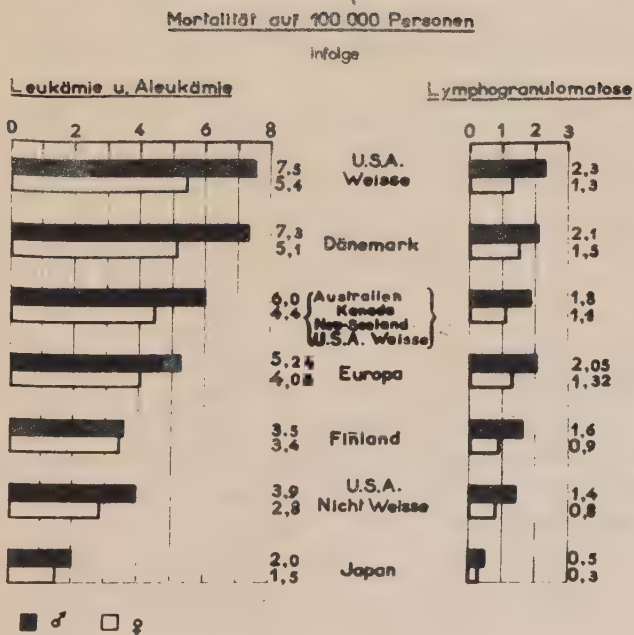


Abb. 8 . Mortalität auf 100 000 Personen infolge Leukämie und Aleukämie bzw. Lymphogranulomatose in verschiedenen Ländern. Der Mortalitätsindex stellt den Jahresdurchschnittswert der Jahre 1950, 1951 und 1952 dar.

Berechnet und graphisch dargestellt auf Grund der Zahlenangaben der Weltgesundheitsorganisation.

(6) Vergleich der Mortalitätsfrequenz infolge Leukämie und Aleukämie, bzw. Lymphogranulomatose in Europa und der weissen Bevölkerung der U.S.A.

Jahresdurchschnittswerte auf 100 000 Personen der entsprechenden Altersgruppen.

Siehe Tabelle 11.

Die Tabelle gibt in den vertikalen Zahlenkolonnen getrennt an:

1. Mortalitätsfrequenz nach Altersgr. für das männl. Geschlecht (M).
2. Mortalitätsfrequenz nach Altersgr. für das weibl. Geschlecht (F).
3. Durchschnittliche Mortalitätsfrequenz der Altersgruppen ohne Geschlechtsberücksichtigung (D).
4. Altersspezifisches Geschlechtsverhältnis = Quotient Männer : Frauen innerhalb der einzelnen Altersgr. (M/F).

Sie gestattet Vergleiche, die auf Grund der vorstehenden Tabellen nur mühsam anzustellen sind.

Zum leichteren Verständnis der Tabelle 11 wird empfohlen, sich zunächst an Hand der Abb. 9, 10 und 11 zu orientieren.

Die Aufmerksamkeit wird insbesondere gelenkt auf:

- a) die zunehmende Mortalitätsfrequenz in den höheren Altersgruppen (besonders deutlich bei Leukämie),
- b) das nach Altersgruppen sehr unterschiedliche Geschlechtsverhältnis bei Lymphogranulomatose (besonders starker Befall der Knaben zwischen 5 und 14 Jahren),
- c) die auffallende Parallelität der Zahlen aus Europa mit jenen aus den U.S.A.

Tabelle 11. Mortalität infolge Leukämie und Aleukämie bzw. Lymphogranulomatose in Europa (Durchschnitt von 11 bzw. 10 Ländern) u. U.S.A. (Weisse Bevölkerung) von 1950-52 auf 100 000 Personen. Übersicht über Mortalitätsfrequenz und deren Verhältnis nach den Geschlechtern (M/F) innerhalb der einzelnen Altersgruppen.

	Alle Altersgruppen	Altersgruppen in Jahren											
		-1	1-4	5-9	10-14	15-19	20-29	30-39	40-49	50-59	60-69	70-79	80-
Leukämie und Aleukämie EUROPA	M	3,75	5,43	3,55	2,51	2,51	2,28	2,63	3,95	7,31	13,91	20,35	13,57
	F	4,05	5,36	3,60	1,97	1,67	1,51	2,40	3,26	5,90	9,49	11,06	8,49
	M/F	3,90	5,39	3,07	2,24	2,09	1,89	2,51	3,65	6,65	11,70	15,75	11,03
Leukämie und Aleukämie U.S.A. (Weisse Bev.)	M	0,92	1,01	1,36	1,27	1,50	1,50	1,09	1,21	1,23	1,46	1,83	1,59
	F	3,2	6,9	4,0	2,6	3,1	2,4	2,8	4,9	10,4	22,0	37,2	41,3
	M/F	3,2	5,8	3,3	2,1	1,9	1,7	2,4	4,0	7,7	13,7	22,2	24,2
Lymphogranulom EUROPA	M	3,20	6,35	3,65	2,35	2,0	2,05	2,60	4,45	9,05	17,85	23,7	32,55
	F	1,00	1,18	1,21	1,23	1,63	1,41	1,16	1,22	1,55	1,60	1,67	1,70
	M/F	1,00	1,18	1,21	1,23	1,63	1,41	1,16	1,22	1,55	1,60	1,67	1,70
Lymphogranulom U.S.A. (Weisse Bev.)	M	0,08	0,16	0,35	0,5	0,87	1,97	2,79	2,87	3,20	3,85	3,78	3,11
	F	0,13	0,11	0,12	0,12	0,59	1,55	1,79	1,50	1,76	2,36	2,46	2,13
	M/F	0,10	0,13	0,23	0,31	0,73	1,75	2,26	1,18	2,48	3,15	3,12	2,62
Lymphogranulom U.S.A. (Weisse Bev.)	M	0,61	1,45	2,91	4,16	1,47	1,27	1,55	1,91	1,81	1,63	1,53	1,46
	F	-	-	0,3	0,4	1,0	2,1	2,5	2,8	4,0	5,2	6,7	5,9
	M/F	-	0,1	0,1	0,1	0,6	1,3	1,4	1,4	2,0	3,5	4,1	3,3
			0,05	0,2	0,25	0,80	1,70	1,95	2,10	3,00	4,35	5,40	4,60
			0,1	0,2	0,25	0,80	1,61	1,78	2,00	2,00	1,48	1,63	1,78

M = Männer F = Frauen D = Durchschnitt M/F = Männer : Frauen

(7) Gesamtzahl (absolute Zahl) der Todesfälle infolge Lymphogranulomatose in den Jahren 1950-52 in 10 europäischen Ländern und den U.S.A. (weisse Bevölk.).

Siehe Tabelle 12.

<u>Europa:</u>	Insgesamt	8 530 Fälle,
	davon	5 171 Männer = 60,62 %
	und	3 359 Frauen = 39,37 %
	Verhältnis Männer : Frauen	= 1,53 : 1
<u>U.S.A.:</u>	Insgesamt	7 420 Fälle,
	davon	4 664 Männer = 62,85 %
	und	2 756 Frauen = 37,14 %
	Verhältnis Männer : Frauen	= 1,69 : 1

(8) Gesamtzahl (absolute Zahl) der Todesfälle infolge Leukämie und Aleukämie in den Jahren 1950-52 in 11 europäischen Ländern und den U.S.A. (weisse Bevölk.).

Siehe Tabelle 13.

<u>Europa:</u>	Insgesamt	27 464 Fälle,
	davon	15 103 Männer = 54,99 %
	und	12 361 Frauen = 45,00 %
	Verhältnis Männer : Frauen	= 1,22 : 1
<u>U.S.A.:</u>	Insgesamt	26 411 Fälle,
	davon	15 209 Männer = 57,58 %
	und	11 202 Frauen = 42,41 %
	Verhältnis Männer : Frauen	= 1,35 : 1

Das Verhältnis der Todesfälle infolge Leukämie: Todesfälle infolge Lymphogranulomatose beträgt in:

<u>Europa:</u>	für Männer	2,92 : 1
	für Frauen	3,67 : 1
<u>U.S.A.:</u>	für Männer	3,26 : 1
	für Frauen	4,06 : 1

Tabelle 12. Gesamtzahl (absolute Zahl) der Todesfälle infolge Lymphogranulomatose in den Jahren 1950-52 in 10 europäischen Ländern u. den U.S.A. (Weisse Bevolk.) nach Altersgruppen.

- 73 -

Länder	Insg. M	Insg. P	Insg. alle Al- tersgrup- pen	Altersgruppen in Jahren											
				-1	1-4	5-9	10-14	15-19	20-29	30-39	40-49	50-59	60-69	70-79	80-
Dänemark	133	100	233	1	1	1	1	8	44	54	42	36	24	15	6
Dtsch. Bundesrep.	1177	849	2026	5	11	37	32	72	276	322	424	368	300	159	20
England u. Wales	1369	804	2173	1	7	23	38	56	284	357	345	362	394	251	45
Finnland	1301	58	149	-	1	-	6	5	22	33	26	22	21	10	2
Italien	1525	942	2467	7	34	60	56	93	371	339	464	415	372	220	36
Niederlande	347	235	582	1	5	9	15	29	135	141	88	69	53	30	7
Norwegen	90	69	159	-	1	2	15	3	27	26	27	18	25	13	5
Schweden	125	76	201	-	1	1	2	3	24	36	34	39	35	18	7
Schweiz	144	108	252	-	1	1	2	3	43	52	54	30	31	23	7
Schottland	170	118	288	-	1	3	4	10	30	52	61	63	40	20	4
Insgesamt	5171	3359	8530	15	63	139	155	288	1256	1434	1565	1423	1295	759	138
in %	60,62	39,37	99,99	0,17	0,73	1,62	1,81	3,37	14,72	16,81	18,34	16,68	15,18	8,89	1,61
U.S.A. (Weisse Bevölkerung)	4664	2756	7420	3	17	66	75	222	1016	1182	1106	1290	1354	866	223
in %	62,85	37,14	99,99	0,04	0,22	0,88	1,01	2,99	13,69	15,92	14,90	17,38	18,24	11,67	3

Tabelle 13. Gesamtzahl (absolute Zahl) der Todesfälle infolge Leukämie u. Aalekämie in den Jahren 1950-52 in 11 europäischen Ländern u. den U.S.A. (Weisse Bevölk.) nach Altersgruppen.

Länder	Insg. M	Insg. F	Insg. alle Alters- gruppen	Altersgruppen in Jahren										70-79	80-
				-1	1-4	5-9	10-14	15-19	20-29	30-39	40-49	50-59	60-69		
Dänemark	465	333	798	12	65	32	28	21	39	46	80	115	180	149	31
Dtsch.Bundesrep.	3280	2722	5964	74	380	290	227	204	369	491	741	1067	1267	833	111
England u. Wales	3080	2722	5802	55	453	297	178	180	345	393	662	890	1249	915	185
Finnland	205	214	419	11	49	38	20	10	32	39	59	61	68	27	5
Frankreich	2781	2238	5019	79	502	240	183	220	388	365	605	782	928	620	107
Italien	2722	2116	4838	114	538	322	236	235	442	434	618	715	740	406	38
Niederlande	818	641	1459	18	1600	87	54	55	99	106	131	238	282	192	37
Norwegen	299	254	553	17	51	30	20	9	28	31	52	92	111	97	15
Schweden	713	530	1243	18	107	62	35	28	57	84	127	209	250	210	56
Schweiz	410	327	737	8	64	44	22	22	37	73	74	110	139	115	29
Schottland	330	302	632	3	57	31	18	30	46	45	73	94	118	96	21
Insgesamt	15103	12361	27464	409	2426	1473	1021	1014	1882	2017	3222	4373	5332	3560	635
in %	54,99	45,00	99,99	1,48	8,83	5,36	3,71	3,69	6,85	7,34	11,73	15,92	19,41	13,32	2,31
U.S.A. (Weisse Bevölkerung)	15209	11202	26411	311	2276	1319	713	683	1254	1327	2358	3928	5604	4742	1596
in %	57,58	42,41	99,99	1,17	8,61	4,99	2,69	2,58	4,74	6,16	8,92	14,87	21,21	17,95	6,04

- (9) Gegenüberstellung der Altersverteilung (=absolute Zahl nach Altersgruppen) und Altersinzidenz (=Zahl der Fälle auf 100 000 lebende Personen der entsprechenden Altersgruppe) der Todesfälle infolge Leukämie und Lymphogranulomatose in Europa.

Siehe Abb. 9.

Die graphische Darstellung (auf Grund der Tabellen 11, 12 und 13) beruht auf 27 464 Fällen von Leukämie und 8 530 Fällen von Lymphogranulomatose, die in dem Zeitraum von 3 Jahren (1950-52) in 11 europäischen Ländern gemeldet wurden.

- (10) Gegenüberstellung der Altersverteilung und Altersinzidenz der Todesfälle infolge Leukämie und Lymphogranulomatose der weissen Bevölkerung der U.S.A.

Siehe Abb. 10.

Die graphische Darstellung (auf Grund der Tabellen 11, 12 und 13) beruht auf 26 411 Fällen von Leukämie und 7 420 Fällen von Lymphogranulomatose, die in dem Zeitraum von 3 Jahren (1950-52) in den U.S.A. für die weisse Bevölkerung gemeldet wurden.

Die Graphik der Altersinzidenz zeigt sowohl für Leukämie als auch für Lymphogranulomatose einen stetigen Anstieg der Mortalitätsfrequenz mit zunehmendem Alter. Bei dem Vergleich der Altersinzidenz für Leukämie in Europa und den U.S.A. fällt die in Europa niedrigere Mortalitätsfrequenz der Altersgruppen ab 60 J. auf. Sie besteht jedoch nur scheinbar und ist wahrscheinlich dadurch bedingt, dass in diesen Altersgruppen aus äusseren Gründen die genaue Diagnose nicht gestellt werden konnte.

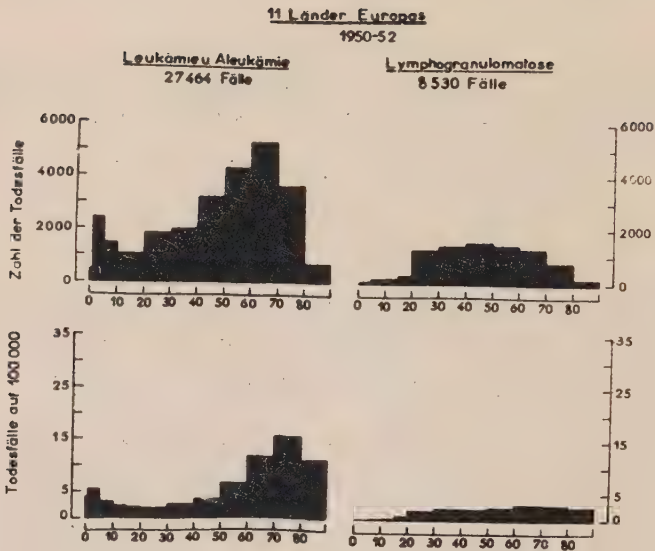


Abb. 9. Mortalität infolge Leukämie und Aleukämie bzw. Lymphogranulomatose in 11 Ländern Europas in den Jahren 1950, 1951 und 1952.

Obere Graphik: Altersverteilung = Zahl der Todesfälle
(absolute Zahl) nach Altersgruppen.
(Auf Grund der Tabelle 12 und 13)

Untere Graphik: Altersinzidenz = Zahl der Todesfälle auf
100 000 lebende Personen der entsprechenden Altersgruppe.
(Auf Grund der Tabelle 11)

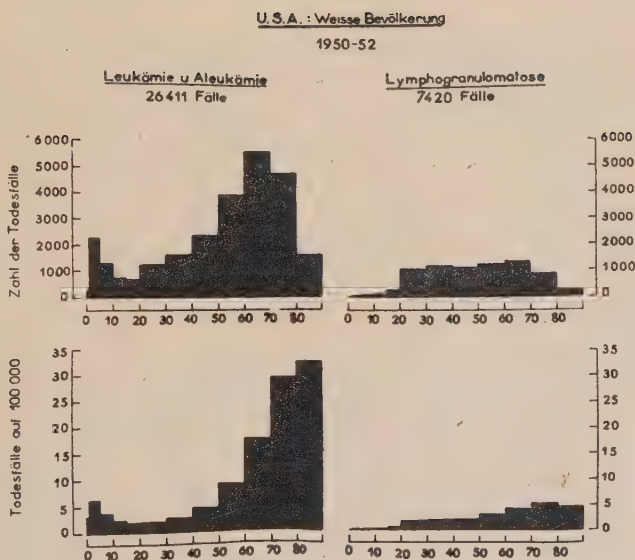


Abb. 10. Mortalität infolge Leukämie und Aleukämie bzw. Lymphogranulomatose der weissen Bevölkerung der U.S.A. in den Jahren 1950, 1951 und 1952.

Obere Graphik: Altersverteilung = Zahl der Todesfälle (absolute Zahl) nach Altersgruppen.
(Auf Grund der Tabelle 12 und 13)

Untere Graphik: Altersinzidenz = Zahl der Todesfälle auf 100 000 lebende Personen der entsprechenden Altersgruppe.
(Auf Grund der Tabelle 11)

(11) Altersspezifisches Geschlechtsverhältnis.

Siehe Abb. 11.

Es wurde das Verhältnis Männer : Frauen innerhalb der einzelnen Altersgruppen berechnet und graphisch dargestellt. (Die genauen Werte für die einzelnen Altersgruppen können aus der Tabelle 11 ersehen werden.). Es werden getrennt dargestellt die Kurvenverläufe für Lymphogranulomatose und Leukämie in Europa und den U.S.A.

Das Geschlechtsverhältnis ist bei Leukämie und Lymphogranulomatose verschieden, innerhalb derselben Krankheit, insbesondere bei Lg., nach Altersgruppen sehr unterschiedlich. Zwischen den Befunden aus Europa und den U.S.A. besteht auffallende Übereinstimmung.

Leukämie.

Zu jedem Zeitpunkt überwiegt die Mortalität der Männer. Ein Doppelpfunkt zeichnet sich für die Altersgr. 5-9 J. bzw. 15-14 J. ab. Ein zweiter Gipfel für die Altersgr. 70-80 J. Zu keinem Zeitpunkt jedoch überschreitet der Quotient 1,85.

Lymphogranulomatose.

Die Mortalität des männlichen Geschlechts überwiegt zu jedem Zeitpunkt und ist deutlicher ausgeprägt als bei Leukämie. In zwei Lebensabschnitten findet man ein ungewöhnlich starkes Überwiegen des männlichen Geschlechts. Einmal im Alter von 5-14 J. (Quotient M:F = 4,16), zum anderen in der Altersgruppe 45-54 J. (Quotient M:F = 2). Diese Feststellungen stimmen in allen Einzelheiten mit den Feststellungen von S h i m k i n überein und bestätigen die älteren Befunde von W a l l h a u s e r (1933) S m i t h (1934), K a p l a n (1934) und C h a r a c h e (1946), dass im Kindesalter der männliche Anteil der Patienten mit Lg. besonders stark überwiegt und bis 83% betragen kann.

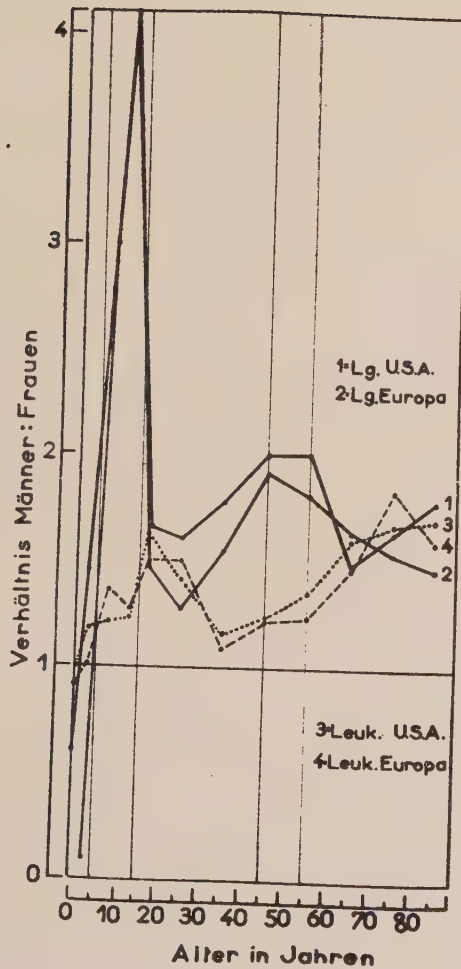


Abb. 11. Altersspezifisches Geschlechtsverhältnis (=Quotient Männer : Frauen innerhalb der einzelnen Altersgruppen) der Todesfälle infolge Lymphogranulomatose und Leukämie.
 1 = Lymphogranulomatose in den U.S.A.
 2 = Lymphogranulomatose in Europa
 3 = Leukämie und Aleukämie in den U.S.A.
 4 = Leukämie und Aleukämie in Europa



II. KAPITEL

DAS ELEKTROPHORETISCHE EIWEISSBILD DER MALIGNEN LYMPHOGRANULOMATOSE



Übersicht über frühere Arbeiten

Veränderungen der Bluteiweisskörperzusammensetzung bei der malignen Lymphogranulomatose sind schon lange bekannt, ihre systematische Untersuchung vermittelt der Elektrophorese jedoch erst jüngeren Datums. L o n g s w o r t h und Mitarb. berichteten 1939, L u e t s c h e r 1941, bei je einem Patienten mit Lg. über Hypalbuminämie und Anstieg aller Globulinfractionen mit Ausnahme der Fibrinogenfraction. Die ersten umfangreicheren Untersuchungen wurden 1948 von R o t t i n o , S u c n o f f und S t e r n mitgeteilt. Eine Übersicht über einige seither erschienenen grösseren Arbeiten sei in der nachstehenden Tabelle gegeben.

Autoren	Jahr	Zahl der Pat.	Zahl der Ana- lysen	Ana- lysen pro Pat.	Methode
ROTTINO u.Mitarb. (New York)	1948	27	33	1,22	Tiselius- Longsworth
TISCHENDORF u.HART MANN (Göttingen)	1951	?	41	?	Antweiler
STARCICH (Parma)	1952	5	9	1,80	Papier- elektroph.
BEYREDER u.RETTEN- BACHER-DÄUBNER (Wien)	1953	36	78	2,16	Cremer- Tiselius, Turba
ARENDs u.Mitarb. (Bethesda, USA)	1954	10	18	1,80	Tiselius
FINE u.Mitarb. (Paris)	1954	4	4	1	Grassmann- Hannig
JUSTIN-BESANCON u.Mitarb. (Paris)	1955	12	21	1,75	Grassmann- Hannig
CROIZAT u.Mitarb. (Lyon)	1955	17	?	?	Papier- elektroph.

R o t t i n o und Mitarb. versuchen eine Beziehung zwischen dem klinischen Bild und dem Elektrophoresediagramm herzustellen und teilen ihre Patienten in 3 Gruppen ein. Gruppe A: Patienten mit gutem Allgemeinzustand, guter Ansprechbarkeit auf die Therapie und mässig beschleunigter Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit. Das Elektrophoresediagramm dieser Patienten zeigte normale oder

fast normale Werte. Alle Patienten, mit Ausnahme von einem, waren 10 Monate nach Anfertigung des ersten Elektropherogramms noch am Leben. Gruppe B: Patienten mit schlechtem Allgemeinzustand oder in der Terminalphase der Erkrankung. Alle waren bettlägerig, abgemagert und hatten Fieber. Das Elektrophoresediagramm zeigte eine starke Zunahme der α_1 -, α_2 - oder beider Fraktionen. Die β -Globuline waren in 3 Fällen stark vermehrt. Alle Patienten dieser Gruppe verstarben in dem Zeitraum von 3 Tagen bis 5 Monaten nach der ersten Elektrophoreseuntersuchung. Gruppe C umfasst Patienten, deren Elektrophoresediagramm durch eine starke Zunahme der γ -Globuline ausgezeichnet war. Obgleich in derselben Gruppe zusammengefasst, handelte es sich um klinisch heterogene Fälle. Während die eine Hälfte dieser Patienten einen zufriedenstellenden Allgemeinzustand aufwies und sich lediglich in ambulanter Behandlung befand, verstarb die andere Hälfte während des Beobachtungszeitraums. Die Autoren schliessen, dass es keinen für die Lg. eigentümlichen elektrophoretischen Kurvenverlauf gäbe, und dass keine fassbaren Beziehungen zwischen den Ergebnissen der Elektrophoreseuntersuchung und dem klinischen Bild, Dauer der Erkrankung und Wirkung der Therapie bestehen. Wir möchten daran erinnern, dass diese Folgerungen auf Grund von lediglich 33 Analysen bei 27 Patienten gezogen wurden.

T i s c h e n d o r f u n d H a r t m a n n berechnen auf Grund von 41 Elektrophoreseergebnissen den Mittelwert der einzelnen Fraktionen ihrer Lg.-Patienten und messen nebst einer Verminderung des Albumins nur der Vermehrung der α - und γ -Globuline eine Bedeutung zu. S t a r c i c h studiert die Beziehungen zwischen dem histologischen Bild und dem Elektrophoresediagramm. Er verfügt aber über zu wenig Fälle (5 Patienten), um eine gültige Folgerung ziehen zu können. Über ein grösseres Patienten-gut (33 Patienten) berichten B e y r e d e r und R e t t e n - b a c h e r - D ä u b n e r . Nach ihrer Erfahrung lassen sich bei der Lg. nur zwei Gruppen mit Sicherheit unterscheiden. Eine kleine Gruppe von Patienten mit isolierter Vermehrung der β - oder γ -Globuline und eine grössere Gruppe, etwa zwei Drittel der Patienten umfassend, mit konstanter Erhöhung der α -Globuline. Die Vermehrung der α -Fraktionen war um so grösser, je fortgeschrittener die Krankheit war, und oft stiegen bei Verschlechterung des Zustandes die α -Globuline an, während die

γ -Fraktion absank. A r e n d s , C o o n r a d und R u n d l e s fanden bei der Mehrzahl ihrer Fälle eine gleichzeitige Vermehrung der α - und γ -Fraktion. Isolierter Anstieg der β - und γ -Globuline wurde in je zwei Fällen beobachtet. Gleichfalls eine Vermehrung der α_2 - und γ -Globuline wurde von F i n e und Mitarb. angegeben.

J u s t i n - B e s a n c o n und Mitarb. fanden nur eine signifikante Zunahme der α_1 - und α_2 -Globuline. Im Gegensatz zu allen anderen Autoren glauben sie in der Elektrophorese ein Mittel zur frühen diagnostischen Erfassung der Lg. erblicken zu können. C r o i z a t und Mitarb. fanden bei ihren 17 Patienten sehr häufig einen Anstieg der α_2 -, weniger häufig der α_1 -Fraktion und der γ -Globuline. Zunahme der α_2 -Fraktion spricht nach ihrer Erfahrung für Fortschreiten der Erkrankung und soll gleichzeitig veranlassen, nach einer Amyloidose zu suchen. Die genannten Autoren konnten in 2 Fällen mit stark vermehrter α_2 -Fraktion (36% beim ersten, 21% beim zweiten Fall) eine Amyloidose durch die Kongorotprobe und histologisch nachweisen. Die Dauer der Erkrankung betrug 7 bzw. 6 Jahre. In drei weiteren Fällen war die Amyloidose auf Grund der hohen Kongorotfixation (45-60%) wahrscheinlich.

W i l d h a c k sah in der Vermehrung der α_2 - und γ -Globuline ebenfalls Zeichen eines schnellen Verlaufs. Die längste klinische Entwicklung zeigten die Formen, die mit nur geringfügigen elektrophoretischen Störungen einhergingen. G i g a n t e und Mitarb. konnten bei der Untersuchung von 38 Lg.-Patienten keinerlei Beziehungen zwischen den Eiweissveränderungen einerseits und klinischem Bild, Blutbild, Lokalisation und Ausbreitung des lymphogranulomatösen Prozesses andererseits feststellen. Die Bedeutung der Elektrophorese für die Prognose wurde jedoch unterstrichen.

F i o r i l l o und J a m r a untersuchten das Verhalten der Bluteiweisskörper bei 10 Lg.-Patienten, die mit Stickstoff-Lost und Triäthylenmelamin behandelt wurden. Sie betonen den Wert der elektrophoretischen Eiweissuntersuchung für die Leitung der Therapie und die sich ergebenden prognostischen Rückschlüsse.

Eigene Untersuchungen

Material und Methodik

Die Untersuchungen, über die wir berichten, beziehen sich auf 40 Patienten mit maligner Lymphogranulomatose, die in den letzten zwei Jahren in den Universitätskliniken von Montpellier stationär aufgenommen waren oder ambulant vom Hämatologischen Institut kontrolliert wurden. Die Diagnose wurde in allen Fällen histologisch gesichert. Soweit die Probeexzision schon länger zurücklag, wurden die histologischen Präparate auf die Eindeutigkeit der Diagnose nachgeprüft. Histologisch zweideutige Fälle, sowie Fälle mit klinischer Vermutungsdiagnose wurden gesondert zusammengefasst, elektrophoretisch aber ebenso verfolgt wie echte Lg.-Fälle. Dies geschah, um die Eiweissveränderungen eventueller Lg.-Frühfälle kennenzulernen. Retrospektiv kann nach 26 Monaten festgestellt werden, dass kein einziger Fall dieser Gruppe sich in Richtung einer Lg. entwickelte. Diese Fälle wurden in unsere Untersuchungsreihe nicht aufgenommen.

Alle elektrophoretischen Untersuchungen wurden in dem Eiweisslaboratorium des Hämatologischen Instituts durchgeführt. (x) Wir bedienten uns zur Durchführung der Analysen des interferometrischen Mikroelektrophoreseverfahrens von Labhart und Staub in der Modifikation nach Lotmar. Die technische Durchführung erfolgte mit dem von der Firma Kern (Aarau) hergestellten Mikroelektrophoreseapparat, Modell LK 30.

Das frisch gewonnene und zentrifugierte Serum wird auf $1/3$ oder $1/4$ mit dem von Michaelis angegebenen Puffer (Veronal-Natrium/Natriumacetat/Kochsalzlg./Salzsäure) verdünnt, sodann 24 bis 48 Stunden bei $+4^{\circ}\text{C}$ in einer Zellophanhülse gegen dieselbe Pufferlösung (pH 8,6) dialysiert. Der rechte Kanal der Zelle des Elektrophoresegerätes wird mit $0,4\text{ cm}^3$ des verdünnten und dialysierten Serums beschickt. Die elektrophoretische Trennung erfolgt unter Einwirkung eines gleichgerichteten elektrischen Stroms von 60 Volt und 2 Milliampere. Die Wanderung der Proteine kann in den beiden Kanälen der Zelle vermittels einer optischen Einrichtung verfolgt werden. Sie wird unterbrochen, sobald die Albuminfraktionen das Kanalende

(x) Herrn Dr.med.G.Carli, Leiter der physiko-chemischen Abteilung des Hämat.Inst., gilt mein aufrichtiger Dank für Anregung und Hilfe bei meinen labortechnischen Arbeiten.

erreichen. Die Laufzeit beträgt im allgemeinen etwa 40 bis 45 Minuten.

Im Gegensatz zur Schlierenmethode liefert die interferometrische Methode nicht einen Kurvenzug, sondern ein von Interferenzstreifen-
gruppen durchzogenes Bild der Kanäle. Jede dieser Gruppen entspricht einer Fraktion, wobei deren Prozentanteil durch die relative Streifen-
fenzahl gegeben ist. Das so erhaltene Bild wird photographisch fest-
gehalten. Aus dem Streifenbild lässt sich der Konzentrationsverlauf
ermitteln, da die Konzentrationsdifferenz von einem Streifen zum
nächsten konstant ist. L a b h a r t und S t a u b schlugen
für die genaue Auswertung die Konstruktion einer Konzentrations-
kurve vor. Der Vorteil der Konzentrationskurve liegt in der di-
rekten Konstruktion der Kurve, der grosse Nachteil jedoch in der
Tatsache, dass die Abgrenzung der Interferenzstreifengruppen, die
den einzelnen Fraktionen entsprechen, nicht deutlich ist. Um eine
deutliche Abgrenzung der einzelnen Fraktionen zu ermöglichen,
schlugen C a z a l und C a r l i die Konstruktion der
Gradientenkurve vor. Hierfür werden die einzelnen Streifenab-
stände genau vermessen und die Reziprokwerte als Ordinaten über
den Mitten der Streifenintervalle aufgetragen. Die so erhaltene
Kurve entspricht sodann einer "Tiselius-Kurve".

Zur Auswertung wurde stets nur das interferometrische Diagramm des
absteigenden Astes ("descending") verwendet, da unter den Versuchs-
bedingungen der Salzgradient ε nie 2% des Proteinanteils über-
schreitet und somit praktisch vernachlässigt werden kann. Im auf-
steigenden Ast ("ascending") dagegen ist der Salzgradient δ
unter denselben Versuchsbedingungen bedeutend stärker, erschwert
die Abgrenzung der γ -fraktion und kann zu erheblichen Auswertungs-
fehlern führen. Für weitere technische Einzelheiten verweisen wir
auf die Arbeiten von L a b h a r t und S t a u b , L o t -
m a r , S c h a u b und A l d e r , C a z a l und C a r l i ,
C a r l i , R o b i n e t .

Das "gepoolte" Serum von 800 gesunden Blutspendern zwischen 18 und
60 Jahren aus dem Raum von Montpellier ergab unter den gleichen tech-
nischen Bedingungen und der gleichen Auswertung die nachstehenden
Werte:

Albumin	55 - 60%
α_1 - Globuline	2 - 6%
α_2 - Globuline	6 - 9%
β - Globuline	15 - 17%
γ - Globuline	16 - 18%

Diese Zahlen können als statistisch gesicherte Normalwerte angesehen werden.

Analytische Übersicht der Ergebnisse

Insgesamt wurden bei den 40 Patienten der Untersuchungsreihe 195 Elektrophoreseanalysen durchgeführt. Dies entspricht durchschnittlich 4,87 Analysen pro Patient. 187 Untersuchungen wurden mit der interferometrischen Mikroelektrophorese durchgeführt. 8 Untersuchungen mussten aus äusseren Gründen mit der Filterpapiermethode (nach Macheboeuf und Ribeyrotte) durchgeführt werden. Die Ergebnisse der beiden Methoden sind nicht ohne weiteres vergleichbar. Die Filterpapiermethode gibt meist zu niedrige Werte für Albumin und γ -Globuline und zu hohe Werte für die β -Globuline im Vergleich zu der interferometrischen Elektrophorese, die darüber hinaus in ihren Werten genauer und zuverlässiger ist.

Die Ergebnisse der einzelnen elektrophoretischen Untersuchungen fasst die Tabelle I zusammen. Die wesentlichsten klinischen Angaben wurden bei jedem Patienten vermerkt.

Aus Raummangel mussten in der Tabelle I Abkürzungen verwendet werden, die nachstehend erläutert sind:

AZ = Allgemeinzustand

Exit.let. = Exitus letalis

Lkn. = Lymphknoten

Lkn.Vergr. = Lymphknotenvergrösserung

LZ = Laufende Zahl (in den Tab.I und II)

N-L. = Stickstofflost

(P) Hinter der Nr. der Analyse = Untersuchung wurde mit Filterpapierelektrophorese durchgeführt

P.E. = Probeexzision

Th. = Therapie

T.E.M. = Triäthylmelamin. Die in Klammern angeführten Zahlen geben die angewendete Gesamtdosis in mg an.

Die nach Aktinomycin in Klammern angeführten Zahlen geben die angewendete Gesamtdosis in Gamma an.

Die im weiteren Text hinter dem abgekürzten Namen des Patienten angeführte Zahl, ist mit der laufenden Zahl (LZ) der Tabelle I identisch.

Tabelle I. Analytische Übersicht der Ergebnisse.

LZ	Name und Vorname	Geschl. u. Alter	Datum der Blutentnahme	Nr. der Analyse	ELEKTROPHORESE "Eisending"					Klinische Angaben
					Alb.	α_1	α_2	β	γ	
1	ALI., M.	F 53	1.10.53 15.10.54 21.10.54 23.10.54	1038 2578 2642 2669	36,5 42,5 43 38	4 4,5 4,5 3,5	14,5 15,5 21 21,5	18,5 20 17 15,5	26,5 17,5 14,5 21,5	Beginn 1942. Zerviko-mediastinale Lkn. Vergr. P.E. (1942) : Typische Ig. Multiple neurologische Komplikationen: Hemiatrophie der Zunge und des Gaumensegels, Geh- und Sensibilitätsstörungen. Terminale Knochenmarksaplasie. Th. : RÖ. Exit. let. : 23.10.1954
2	VER., M.	F 32	30. 9. 52	255	38,5	3,5	22,5	16	19,5	Beginn: März 1949. Auftreten von Hautjucken, peripheren und mediastinalen Lkn. Vergr. Während der Schwangerschaft (3. Monat). Kind normal. Hydropneumothorax 1950. Exit let. 30.9.1952
3	ARR., A.	M 45	12. 8. 53 24. 8. 53 21. 1. 54 26. 1. 54 30. 1. 54 7. 2. 54 8. 2. 54 16. 2. 54	337 785 165 210 244 242 317 417	34 31 28,5 31,5 32 32 33,5 33	12 4,5 5,5 3 2 2 5 4	16 24,5 25,5 26,5 26,5 23,5 22,5 23,5	19 19 23 19 17,5 20 18 20 14,5	19 21 17,5 20 18 21,5 19 25	Beginn: Dezember 1952. Polyadenopathie. Hochgradige Hepatosplenomegalie. Intermittierendes Fieber. Ig.-Knochenherde in I. IV. P.E.: Typische Ig. Leberpunktion: Typische ln. Herde. Th.-N.-L. (161), Aktinomycin (7000) Exit let: 1.3.1954
4	ELA., G.	M 11	2. 2. 55	341	35	8	17	13	27	Beginn: April 1950. Supraklavikuläre und mediastinale Lkn.-Vergr. Th.: N.-L., RÖ., T.E.M. (40)

5	BRA., M.	M	53	21. 6.54 27. 3.54 11.10.54	1701 2417 2523	37 37 44	4,5 4 3	14 19 14	21 19 20	23,5 21 19	Beginn 1953. Axill. Lkn. Vergr. Inter- mittierendes Fieber Th.: N-L. (32), Aktinomyoin (8000)
6	BRI., O.	M	46	18. 3.54	749	42		15	17	26	Stark vergrösserte mediastinale Lkn., zufällig entdeckt anlässlich einer obligaten Betriebsuntersuchung. Ansonsten nur ein erbsengrosser supraklavikulärer Lkn. P.E.: Typische Ig. Th.: R8.
7	BRO., L.	F	28	9.12.53 12.10.54 22.10.54 5.11.54 12.11.54 22.11.54	1566 2537 2662 2779 2831 2944	37 37 42 37,5 42,5 38,5	5 4 2,5 3,5 4,5 7	17 18 18,5 19 14 10	15 18 18,5 20 18,5 17	26 23 18,5 20 20,5 27,5	Beginn 1952. Zerviko-mediastinale Lkn. Vergr. Intermittierendes Fieber. Knochenherde in D XI und DXII. Querschnittsläsion Th.: R8., N-L. (88), Aktinomyoin (10 000). Exit. let.: April 1955
8	CAR., A.	F	16	18. 2.55 23. 3.55	519 947	38,5 47,5	1,5 3	12 8,5	14 14	34 27	Beginn 1953. Intermittierendes Fieber, Hautjucken, isolierte, kleine axill. Lkn. Vergr. Grosser Mediastinaltumor mit Infiltration des Lungenparen- chyms. Th.: R8 mit gutem Erfolg
9	CAU., M.	F	49	3. 2.55 21. 2.55 18. 3.55 19. 3.55 28. 3.55 8. 4.55 15. 4.55	350 537 864 875 1010 1185 1278	45 45 47 45 40,5 46 43,5	4 7 3 3,5 3 3 2	21,5 18 20 19,5 21,5 20 20	12 14 12 20 12,5 13,5 11 12,5	17,5 18 20 19,5 20,5 22,5 22	Beginn: November 1954. Vergrösserung der Halslymphknoten. Intermittie- rendes Fieber. Th.: Aktinomyoin (11 800)

10	CEB., R.	F	22	24. 7.54 30. 7.54 9. 8.54 19. 8.54 28. 8.54 2. 9.54 17. 9.54 16.11.54 20.12.54 18. 3.55 14. 3.55 4. 8.55 6. 8.55 7.10.55	1910 1956 2013 2100 2173 2213 2332 2866 3246 661 1772 2037 2931 3791 3266	44 47 43,5 53 50 54 47,5 58 44 44 32 44,5 48 50 49,5 48,5	5 4 4,5 6,5 5 3,5 2 11 3 4 4 9 4 5	16 15 22 13,5 11 9,5 17 8,5 17 19 21 14,5 12 19 12,5 15	12 13 10 10,5 14 17 9,5 14 11 12 14 13,5 19 12,5 13,5	23 21 17 16,5 20 19,5 22,5 17,5 17 34 16,5 20 10 15 18	Beginn: Mai 1954, stark vergrößerte Halslymphknoten beiderseits. Großer Mediastinaltumor. Hautjucken ++, Afebril. Th. : Rb.(9 000), N-L (13) März 1955: Erneute Vergrößerung der Halslymphknoten beiderseits, jedoch guter AZ. Juni 1955: Spontanremission, ausgezeichnete AZ. Beginn 1953. Intermittierendes Fieber, Splenomegalie. Th. : Rb. Exit. let. 1955 Beginn: Mai 1953, Supraklavikuläre Lkn. Vergr. Keine Behandlung bis 1955. Guter AZ. Mai 1955 Vergr. der axill. und mediast. Lkn. bei andauernd gutem AZ. Afebril. P.R. : Typische Ig. Th. : Rb. Begirr. vermutlich März 1954. Gebräunlichte Lkn. Vergr. Hautjucken ++, Schlechter AZ. Th. : Aktinomycin (2 600) Exit. let. Mai 1954	
11	CEB., X.	M	50	21.12.54	3266	48,5	5	15	13,5	18		
12	CHO., C.	M	22	25. 5.55 9.12.55	1915 4705	41,5 43	4,5 6	19 13,5	14 16,5	21 21		
13	DEL., H.	M	63	6. 4.54	971	46	6	10	16	22		

14	DUF...J.	M	17	18. 5.54 29. 7.54 22. 9.54 25. 6.55	1427 1938 2384 2330(P.)	50 64 52 44,2	6 2 1,5 4,2	16,5 10 12,5 17,8	11 12 12,5 17,8	16,5 12 17 15,8	Beginn: Oktober 1953. Zervikome- diastinale Lkn. Vergr. Th.: R8. (9750 r), Aktinomyoin (12 650). Sehr guter Behandlungserfolg
15	PRO...E.	M	32	24.12.53 11. 8.54 13. 9.54 24. 9.54 4. 2.55 20. 9.55 30. 9.55 12.10.55	1666 2204 2309 2402 370 3540(P.) 3684(P.) 3892(P.)	48 56,5 62 54 52 41,9 39,6 45,2	6 2,5 6 6 4 7,6 14,6 8,5	12 11 9 12 12 10,1 18,1 17,1	18 18 13,5 14 16 24,1 23,2 19,5	16 13 13,5 15 16 15 17,9 9,3	Beginn 1952. Generalisierte peri- phäre und mediastinale Lkn. Vergr. Ig.-Jungpapareonkymiasen. Histoplasmonengalie, Hautjucken. Th.: R8. N-I. (102), Aktinomyoin (10 000)
16	GAB...O.	F	26	31. 3.55	1068	49	4	12	16	19	Beginn: Dezember 1952. Zervikale, sodann mediastinale Lkn. Vergr. Th.: R8. mit gutem Erfolg Guter AZ und keine Th. seit einem Jahr
17	GAU...S.	F	24	24. 2.54 30. 9.54 11. 1.55 10. 5.55 25.11.55	505 2440 109 1687 4554(P.)	40 34,5 52 50 47,9	3,5 1,2 5 2,8 2,8	20 23 11 13,9 10,6	13 10,5 14,5 13,9 20,4	23,5 21 20 19,4 18,3	Beginn 1952. Auftreten von supraklavi- kulären Lkn. im 6. Schwangerschafts- monat. Andauerndes intermittierendes Fieber in den folgenden Monaten. Th.: N-L. (35), T.E.M. (100 mit sehr gutem Erfolg
18	GOS...A.	M	37	21. 1.55 14.12.55	220 4797	44,5 45,5	4,5 5,5	18,5 20,5	14 15	18,5 13,5	Beginn 1945. Mediastinale und Zervi- kale Lkn.-Vergr. Stets relativ guter AZ. P.E.: Typische Ig. Th.: R8.
19	HAN...M.	F	27	27. 6.53	479	44,5	4,5	12	13,5	25,5	Beginn: Juni 1947. Periphere und mediasti- nale Lkn. Vergr. Ig.-Knochenherde in D XI und D XII sowie 12. Rippe. Haut- jucken. Th.: R8. Exit. let. 1953

20	IAM., S.	M	37	10.11.54 24.11.54 23.11.54 18.12.54	2820 2959 3032 3232	24 32 36 33	3,5 3 4 4	16,5 17 17 17	28 24 20 17	28 24 26 29	Beginn 1954. Zerviko-mediastinale Lkn. Vergr. Massige Milzvergr. Guter AZ. P.H.: Ig. mit sehr zahlreichen Plasmazellen. Th.Ro.
21	IAU., P.	M	66	15. 9.54 5. 4.54 23. 6.54 27.10.54	920 960 1833 2693	53 41 37,5 36	2 3 3,5 4	19 12,5 16 17	15,5 12,5 14,5 16	20,5 28 28,5 27	Beginn: Sept. 1953. Mediastinale und in-cunale Lkn. Vergr. Unregelmässiges Fieber. Hepatosplenomegalie mit bes. Leberbeteiligung. Leberpunktion: Typische Ig.-Herde Th.Ro.
22	IAU., X.	F *	38	25.10.54	1229	30,5	3	18	32	16,5	Beginn: April 1952. Mediastinale Lkn. Vergr. Unregelmässiges Fieber. Hepatosplenomegalie mit bes. Leberbeteiligung. Leberpunktion: Typische Ig.-Herde Th.Ro.
23	IID., H.	M	20	17. 2.55 1. 3.55 14. 3.55 21. 3.55 29. 3.55 5. 4.55	500 643 787 880 1026 1129	52 51,5 51 49,5 57 60,5	4 4,5 2 4 2 3	13 13 16,5 15,5 10 9	13 13 14 18 11 12	18 18 16,5 13 19 15,5	Beginn: Sept. 1954. Isolierte, Zervikale Lkn. Vergr. Sehr guter AZ. P.E.: Typische Ig. Th.Ro. (6000r).
24	LIN., G.	M	63	22. 2.54 31. 3.54	479 908	33,5 35	4 5,5	21,5 21,5	19,5 15	21,5 23	Beginn: Fieber 1954. mit aussergewöhnlich regelmässigen Fieberschüben vom FUL-EBSTEIN Typus. Sehr hohe Maxima. Kein weiterer Anhalt für Ig. Th.: Alle Antibiotika, ohne jeden Erfolg. Exit. let: 7.5.1954 Autopsie: Typische Ig.-Veränderungen in Lkn. (kaum vergrössert) und Milz.

25	MAK...P.	M	53	12. 1.54 4. 2.54 25. 2.54	71 289 526	33,5 27 30	6 6	15 8,5 14	9 14,5 16,5	36,5 44 39,5	Beginn 1951. Generalisierte peri- phäre und mesenteriale Lkn.Vergr. Chylöser Aszites. Starke Hepa- tosplenomegalie. Th.: M-L (3) Aktinomyoin (1 400). Exit. let.: 18.5.1954
26	MAN...A.	M	5	27. 2.54 8. 3.54 13. 3.54 19. 3.54 26. 3.54 2. 4.54 9. 4.54 21. 5.54 14.12.54 6. 1.55 16. 6.55	554 620 685 759 848 945 1038 1453 3194 51 2205	45,5 52 55 52 48,5 46,5 55,5 55 43 44 50	3,5 3 3 3 3 2 1 4 3 12	16,5 14,5 14,5 16,5 19 13 12 15 17 25	19,5 18,5 15,5 14,5 15 16,5 13 15 17 10,5	15 14 14 13,5 14 12 13 14 23 12,5	Beginn: Juni 1953. Zervikale Lkn.Vergr. mässige Milzvergr. P.E.: Typhische Lfg. Blut: Vermehrung der Eosinophilen bis 40% Th.: Chirurgische Entfernung der be- fallenen Lkn. Aktinomyoin (2000), R8. Insaisobien, u. trotz energischer Be- handl. starke Milzvergrößerung
27	MAR...J.	M	78	23. 5.55	1875	43,5	4	12	14,5	26	Beginn: Februar 1955. Mässige aber Generalisierte periphere Lkn. Vergr. Sehr schlechter AZ. Exit. let. Mai 1955
28	MER...R.	M	25	11. 1.54 12. 2.54 15. 3.54 18. 3.54 27. 3.54 26. 4.54 23. 4.54 13. 5.54 16. 6.54 2. 9.54	64 370 600 737 847 969 1134 1352 1672 2211	41,5 49 49 43 41 47 46 47,5 50 42	4 5 5 5 5 1 2 2 2	17,5 18 13 13 16,5 15 14,5 17 23	13 11 13 12,5 12 13 15 14,5 10 14,5	24 25,5 21 22,5 26 23,5 23 18,5 23 20,5	Beginn: Februar 1952. Mächtige peri- phäre und mediastinale Lkn. Pakete. Grosse Ig.-Herde im Lungenparen- chym. Heftige Neuralgien. Alkoholschmerz. Th.: R8. (89 000 r), N-L. (78), Aktinomyoin (5 000) Exit. let. 29.11.1954

29	MTA., E.	M	50	21. 9.54 11. 10.54 27. 1.55	2375 2521 280	48 45 44	3 3,5 6	22 16,5 20	10 22 16	17 15 14	Beginn: 2 März 1948 zufällige Entdeckung eines faustgrossen Tumors im rechten Unterbauch anlässlich einer Appendektomie. Intermittierendes Fieber. Mediastinale Lkn. Vergr. P.E. des Tumors im rechten Unterbauch: Typische Ig. Th. R6., N-L. (25), Aktinomyoin (10 000). Beginn 1951. Periphere Lkn. Vergr. Mässige Milzvergr. Th. R6., N-L. (36). Beginn 1946. Axill. Lkn. Vergr. Mässige Milzvergr. Leberpunktion: Typische Ig.-Herde Th. R6., N-L. (120), Aktinomyoin (6 000). Beginn 1950. Polyadenopathie mit sehr heftigem Hautjucken. Hepatosplenomegalie. Grosser Mediastinaltumor (3 000) Th. R6., N-L. (162); Aktinomyoin Exit. let. Februar 1954.
30	PAP., A.	M	30	30. 10.53 5. 12.53	1281 1517	26,5 34	5 4,5	23 14	14 15,5	31,5 32	Beginn Juni 1953. Beidseitiger Parotistumor. Generalisierte periphere Lkn. Vergr. Diffuse hochgradige Melanodermi. Hautjucken +++ P.E.: Ig. Th.: Chirurg. Exerese des rechten Parotistumors. Aktinomyoin (19 000) mit zunächst sehr gutem Erfolg. Terminale, durch medikamentöse Überdosierung
31	PEE., L.	M	59	6. 6.54 10. 6.54 21. 6.54	1594 1629 1703	41,5 42 53	3 4 6	21 20 12	19 17 17	14,5 17 12	Beginn Juni 1953. Beidseitiger Parotistumor. Generalisierte periphere Lkn. Vergr. Diffuse hochgradige Melanodermi. Hautjucken +++ P.E.: Ig. Th.: Chirurg. Exerese des rechten Parotistumors. Aktinomyoin (19 000) mit zunächst sehr gutem Erfolg. Terminale, durch medikamentöse Überdosierung
32	SAL., J. J.	M	63	3. 2.54 9. 2.54 13. 2.54	279 345 395	23 22 17,5	3 4 2,5	9,5 5,5 15,5	14,5 7,5 15,5	50 61 49	Beginn Juni 1953. Beidseitiger Parotistumor. Generalisierte periphere Lkn. Vergr. Diffuse hochgradige Melanodermi. Hautjucken +++ P.E.: Ig. Th.: Chirurg. Exerese des rechten Parotistumors. Aktinomyoin (19 000) mit zunächst sehr gutem Erfolg. Terminale, durch medikamentöse Überdosierung
33	SER., H.	M	63	3. 5.54 11. 5.54 1. 6.54 14. 6.54 21. 6.54 18. 12.54 28. 12.54	1224 1325 1355 1686 1700 3231 3325	46,5 57 57 42 49 49 46,5	1,5 1,5 2 3 5 4,5 6	10 8 9 10,5 11 9 13,5	15 15 15 15 13 16 17	27 28,5 24 29 22,5 22,5 17	Beginn Juni 1953. Beidseitiger Parotistumor. Generalisierte periphere Lkn. Vergr. Diffuse hochgradige Melanodermi. Hautjucken +++ P.E.: Ig. Th.: Chirurg. Exerese des rechten Parotistumors. Aktinomyoin (19 000) mit zunächst sehr gutem Erfolg. Terminale, durch medikamentöse Überdosierung

Nr.	Nam., H.	M	28	(Fortsetzung)					20	26	12	20	Text
				14. 9.53	915	39	3	3					
34	SOU., A.												verursachte Knochenmarksaplasie. Exit. let. Dezember 1954.
35	VIG., O.	P	20	26. 3.54	846	32,5	3	24	12	24	12	31,5	Beginn 1951. Periphere und mediastinale Lkn. Vergr. Lg.-Hautinfiltrate. Diffuse Melanodermie. Th. M-L. (18), Cortison (1 300) Exit. let. Sept. 1953
				2. 4.54	944	31,5	3	22	12	20,5	12	31,5	Beginn Juni 1952. Persistierende Diarrhoe. Mächtige mesenteriale Lkn. Pakete. Mediastinale Lkn. mit Lg.-Knoten im Lungenparenchym. Intermittierendes Fieber, Hautjucken. Th. M-L. (142), Aktinomycin (10 000). Exit. let. März 1955
36	GIR., Y.	P	26	10. 4.54	1039	34	2	18	13,5	20,5	13,5	30	Beginn 1949. Periphere u. mediast. Lkn. Vergr. Th. M-L., Aktinomycin, Cortison. Gute Momentanerfolge, jedoch stets Rückfälle in kürzer werdenden Intervallen. z. Zt. Milzvergr. Auf 3000r Rg.-Th. vollst. Rückgang u. Normalisierung der Ephe. Sehr guter AZ.
				13. 4.54	1082	36	4	25	14	18	14,5	16,5	Bei der stationären Aufnahme am 5.8.55 fiel die aussergewöhnliche Vermehrung des Fibrinogens auf (1720 mg/100 cm ³ Plasma)
				23. 4.54	1096	34	4	19	11,5	18,5	16	18	
				18. 5.54	1142	40,5		13	9,5	18,5	10,5	24	
				21. 9.54	1226	41	2	19	13	19	13	28,5	
				20. 11.54	1421	42	6,5	21	14	21,5	14,5	33	
				22. 11.54	2377	34,5	3	21	14	21,5	14,5	32	
				3. 1.55	2915	35	2	11	12	18	12	45	
				10. 1.55	64	30	3	5	12	18	10,5	41	
				17. 1.55	112	45		18	13	21	13	32	
				11. 3.55	166	30,5	2,5	21	10,5	21	15,5	15,5	
				5. 8.55	776	31,5		36	15,5	36	15,5	15,5	
				8. 8.55	2916	28	5	33	14,5	33	14,5	16,5	
				12. 8.55	2945	27	5,5	22,5	14,5	22,5	14,5	16,5	
				19. 8.55	3033	38	6	22	16	22	16	18	
				20. 9.55	3100	38	4	10	14,5	10	14,5	24	
					3530	47,5							

37	MIL...P.	M	65	29. 3.54 24. 8.54 28. 9.54 9.11.54 20.12.54 20. 1.55 3. 3.55 28. 4.55 7. 7.55 1. 9.55 5. 9.55 8. 9.55 12. 9.55 15. 9.55 19. 9.55 22. 9.55 26. 9.55 29. 9.55 3.10.55 6.10.55 10.10.55 13.10.55 17.10.55 24.10.55 27.10.55 27.11.55 21.11.55 8.12.55	872 2148 2423 2809 3242 208 681 1499 2524(P) 3238 3281 3350 3401 3448 3502 3562 3603 3664 3711 3779 3841 3911 3951 4053 4111 4258 4478 4723	43 49 49 52 47,5 51 46 47,5 41,7 43,5 44 45 43 40 42,5 42,5 41,5 43,5 40,5 42,5 43,5 43 23 41 46 42,5	3,5 4 1 3,5 3,5 3,5 3,5 6 4 4 4 4 2 4 1,5 3,5 4 6,5 3,5 1,5 4,5 3 3 8 3 5,5	16 14,5 12 15 13 12,5 13 13 14,9 21 19,5 20 17,5 19 17 14,5 14 15,5 16,5 17 16 12,5 17,5 15 13,5 16	19 18 17,5 16,5 15,5 12,5 13 16,5 19 17 17 16 19 23 23 23 23 19,5 20 21 22 20 29,5 23 18,5 20	25 17,5 16,5 15,5 20 18,5 18,5 21,4 17 16 19 14,5 19 23 23 19,5 20 21 22 20 29,5 23 18,5 20	Beginn 1952 (oder früher?) Inter- mittierendes Fieber, Mediastinal- tumor. Ig.-Herde im Lungen- parenchym. ThiN-L., Rg., ACTH, TEM (83), Cortison,	Beginn Juni 1955. Zerviko-mediasti- nale Form. Guter AZ. Th.: Rg., mit gutem Erfolg.	
38	MOR...M.	P.	17	13. 6.55 21. 6.55	2144(P) 2260(P)	44,3 46,5	1,5 6,1	14 14	18,8 11,4	20,2 21,9			

7.11.55
14.11.55
18.11.55
22.11.55
25.11.55
2.12.55
9.12.55

4281
4382
4451
4499
4544
4626
4732

31
34
34,5
36
31,5
36
45

11
3
3,5
3,5
8
8
4,5

18
17,5
17
18,5
18,5
16
11

18
17,5
17
20
21
20
17

22
27
28
22
21
20
22,5

Beginn März 1954. Periph. Lkn. Vergr.
insb. inguinal mit hochgradigem
Stauungsödem der unt. Extremitäten
F.E. und Lkn. Funktion.
Typische Ig. Starke Vermehrung³
des Fibrinogens (930 mg/100cm³
Plasma)
Th.: Rø. mit sehr gutem Erfolg

31.10.55
3.11.55
7.11.55
14.11.55
9.12.55

4143
4194
4260
4376
4748

29
32
37
37,5
44

12
4
3
2,5
6

17,5
16
15,5
14
12,5

17,5
14
16,5
17
17

24
34
27,5
29
20,5

Beginn September 1955. Zervikoxilläre
Lkn.-Vergr. Subfebrile
Temp. guter AZ.
PE: Typische Ig.
Th.: Rø. (5000 r)

Synthetische Übersicht der Ergebnisse

Tabelle II fasst die Patienten nach Elektrophoresetypen zusammen. Die Zusammenstellung erfolgte nach dem erstangefertigten Elektrophoresediagramm.

Von den 40 Patienten der Untersuchungsreihe hatten 2 (=5%) bei der ersten Untersuchung ein normales oder fast normales Elektrophoresediagramm. Bei dem ersten Patienten (FRO., Nr. 15) handelte es sich um eine generalisierte Lg. mit peripheren und mediastinalen Lymphknotenvergrößerungen, Hepatosplenomegalie und Lungenparenchymläsionen. Im Gegensatz zu dem vollausgebildeten klinischen Bild war die Zusammensetzung der Bluteiweisskörper nur wenig gestört. Die Ansprechbarkeit auf die verschiedenen Therapiemassnahmen war jedesmal gut, und der Patient befindet sich 4 Jahre nach Beginn seiner Erkrankung und 2 Jahre nach der ersten elektrphoretischen Untersuchung noch am Leben.

Bei dem zweiten Fall (GAB., Nr.16) handelte es sich um eine junge Frau, bei der die Erkrankung vor zwei Jahren begann und die zur Zeit der ersten elektrophoretischen Untersuchung zervikale und mediastinale Lymphknotenvergrößerungen aufwies. Das Elektrophoresediagramm zeigte annähernd normale Werte. Die Röntgentherapie bewirkte eine langandauernde Remission, die nach einem Jahr noch andauerte.

Die 38 anderen Patienten hatten alle bei der ersten Untersuchung ein pathologisches Elektrophoresediagramm. Zwei Gruppen lassen sich unschwer unterscheiden. Die I. Gruppe umfasst die überwiegende Mehrzahl der Patienten (34 von 38 Patienten der Untersuchungsreihe). Die pathologischen Veränderungen betreffen die α_1 - und γ -Globuline. Nach den hauptsächlich betroffenen Globulinfractionen lassen sich drei Untergruppen unterscheiden.

1. Elektrophoresediagramme mit starker Zunahme der α_1 -Fraktion.

13 Fälle (=32,5%) zeigten einen Anstieg der α_1 -Fraktion auf 16 bis 36%. Alle Patienten dieser Gruppe befanden sich in einer evolutionen, aber unterschiedlichen Phase der Erkrankung. Es handelte sich entweder um Fälle im Anfangs- oder Endstadium der Erkrankung oder aber um Fälle, die einen Rückfall zeigten. Die meisten Patienten dieser Gruppe hatten Fieber und wiesen einen schlechten Allgemeinzustand auf.

2. Elektrophoresediagramme mit starker Zunahme der γ -Fraktion. 5 Fälle (=12,5%) zeigten einen Anstieg der γ -Fraktion auf 22 bis 34%. Bei allen Patienten dieser Gruppe bestand die Erkrankung seit längerer Zeit. Die meisten dieser Patienten hatten mehr oder weniger vergrößerte Lymphknoten oder eine Splenomegalie oder beides. Der Allgemeinzustand war zufriedenstellend, die Entwicklung der Erkrankung schien langsam zu sein und keiner befand sich zum Zeitpunkt der ersten elektrophoretischen Untersuchung in einer evolutiven Phase.

3. Elektrophoresediagramme mit gleichzeitiger Zunahme der α_2 - und γ -Fraktion. 16 Fälle (=40%) zeigten einen gleichzeitigen Anstieg der α_2 - (auf 14 bis 24%) und der γ -Fraktion (auf 21 bis 31,5%). In zwei Fällen war die β -Fraktion ebenfalls vermehrt. Die Patienten dieser Gruppe zeigten entweder einen Rückfall oder befanden sich nach längerer Dauer ihrer Erkrankung in deren Terminalphase.

Diese Unterteilung in drei Untergruppen ist jedoch recht künstlich. Übergänge von einer Gruppe zur anderen wurden häufig beobachtet und stellen sogar die Regel dar.

Es zeigte sich ferner, dass man keine Beziehung zwischen dem klinischen Bild und einem einzelnen Elektrophoresediagramm herstellen kann. Dieselben elektrophoretischen Veränderungen können der Initial- oder Terminalphase der Lg. entsprechen. Der isolierte oder gleichzeitige Anstieg der α_2 und γ -Fraktion kann als unspezifischer Ausdruck eines entzündlichen Geschehens angesehen werden. Bei dem Anstieg der α_2 -Fraktion handelte es sich stets um eine akute Phase im Krankheitsgeschehen, unabhängig davon ob sie am Anfang, anlässlich eines Rückfalls oder am Ende der Erkrankung beobachtet wurde. Der Anstieg der γ -Fraktion fiel stets in der chronischen Phase der Entwicklung auf. Die Feststellung einer gleichzeitig erhöhten α_2 - und γ -Fraktion kann sowohl den Übergang der akuten in die chronische Phase anzeigen als auch Ausdruck einer Reaktivierung eines latenten Prozesses sein. Aus einem einzelnen Elektrophoresediagramm kann über die Entwicklungstendenz in die eine oder andere Richtung nichts ausgesagt werden.

Die II. Gruppe umfasst Fälle mit seltenen Elektrophoresediagrammen. Nur 4 von 38 Patienten mit pathologischen Veränderungen des Elektrophoresediagramms gehören in diese Gruppe. Sie lassen sich sowohl

nach der beobachteten elektrophoretischen Anomalie, als auch nach dem klinischen Bild in zwei Untergruppen zusammenfassen.

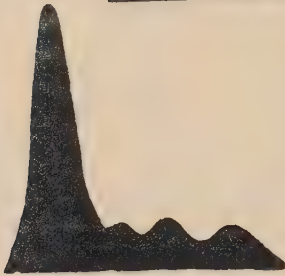
1. Gleichzeitiger und ungewöhnlicher Anstieg der α_2 - und β -Fraktion. Bei den beiden Patienten ARR., (Nr. 3) und LAU., (Nr. 22) besteht die Lg. seit 2 Jahren. Sie begann mit Vergrößerung der peripheren und mediastinalen Lymphknoten und wurde zeitweilig mit Erfolg behandelt. Zur Zeit der ersten elektrophoretischen Untersuchung befanden sich beide Patienten im Rückfall, der insbesondere durch starke Lebervergrößerung ausgezeichnet war. Das Elektrophoresediagramm zeigt für den Fall Nr. 3 einen Anstieg der α_2 -Fraktion auf 25,5% und der β -Fraktion auf 23%, für den Fall Nr. 22 einen Anstieg auf 18% für die α_2 - und auf 32% für die β -Fraktion. Die biotische Leberpunktion zeigte in beiden Fällen typische lymphogranulomatöse Leberveränderungen. Wir glauben, dass zwischen den beobachteten elektrophoretischen Anomalien und dem lymphogranulomatösen Befall der Leber Beziehungen bestehen.

2. Ungewöhnlich starker Anstieg der γ -Fraktion. Die Elektrophoresediagramme der beiden Patienten MAK., (Nr. 25) und SAL., (Nr. 32) sind durch eine aussergewöhnliche Zunahme der γ -Globuline ausgezeichnet. Die Maximalwerte zeigten einen Anstieg der γ -Globuline auf 44% für den Pat. MAK., und auf 61% für den Patienten SAL... Der Kurvenverlauf war in beiden Fällen von dem der Hyper γ -Globulinämie bei Lebercirrhose und dem charakteristischen Kurvenverlauf des γ -Myeloms deutlich verschieden. Er glich aber dem Kurvenverlauf, wie man ihn bei der Kala-Azar häufig sieht. Benhamo u. Mitarb. berichteten jüngst den Fall eines 4jährigen Araberjungen, bei dem gleichzeitig eine Lg. und eine Kala-Azar vorlagen. In unseren beiden Fällen konnte auf Grund wiederholter Knochenmarkspunktate und auf Grund der Autopsie das Vorhandensein einer Leishmaniose mit Sicherheit ausgeschlossen werden. Bei beiden Patienten bestanden ausgedehnte und voluminöse Lymphknotenvergrößerungen sowie eine Hepatosplenomegalie. Eine Lebercirrhose konnte in beiden Fällen histologisch ausgeschlossen werden. Die Lymphknoten zeigten keine deutliche Vermehrung der Plasmazellen.

Tabelle II. Einteilung der Fälle in Elektrophorese-Typen, nach dem erstangefertigten Elektrophoresediagramm. (Die den Namen vorgesetzten Zahl entspricht der LZ der Tabelle I.).

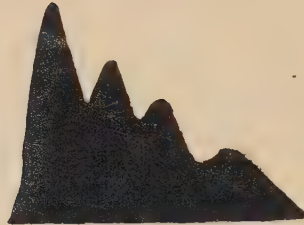
Anstieg von:	α_2	δ	α_1	β	Sehr starkes δ	normal
Fall	2 VER.. 22,5% 9 CAV.. 21,5 11 GRE.. 15 14 DUT.. 16,5 18 GOS.. 18,5 23 LTD.. 13 24 LIN.. 21,5 26 MAN.. 16,5 29 MIA.. 22 31 PEE.. 21 34 SOU.. 26 36 GIR.. 36 37 MIL.. 16	8 CAR.. 34 13 DEL.. 22 19 HAR.. 25,5 27 MAR.. 26 33 SER.. 27	1 ALL..14,5% 26,5% 4 BLA..17 27 5 BRA..14 23,5 6 BRI..15 26 7 BRO..17 26 10 GEE..16 23 12 GRO..19 21 17 GAU..20 23,5 20 IAM..16,5 28 21 LAU..19 20,5 28 MER..17,5 24,5 30 PAC..23 31,5 35 VIG..24 31,5 38 MOR..11 21,2 39 FOR..13 22 40 BRU..11,5 24	3 ARR..25,5% 23% 22 LAU..18 32	25 MAK.. 32 SAL..	15 PRO.. 16 GAB..
Gesamt-zahl	13	5	2		2	2
%	32,5	12,5	5		5	5

Normales
Elektrophoresedigramm



Alb.	α_1	α_2	β	γ
68	2s	9	11s	14

Nr. 3 ARR...A



Alb.	α_1	α_2	β	γ
30	2	24s	42s	10

Nr. 30 PAP...A



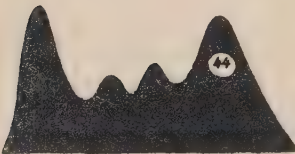
Alb.	α_1	α_2	β	γ
26s	5	23	14	34s

Nr. 23 LAU...X



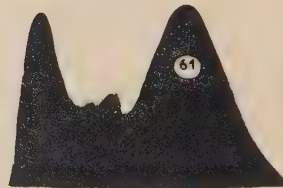
Alb.	α_1	α_2	β	γ
30s	3	18	32	16s

Nr. 23 MAK...P



Alb.	α_1	α_2	β	γ
27	6	8s	14s	44

Nr. 32 SAL...J



Alb.	α_1	α_2	β	γ
22	4	5s	7s	61

Abb. 12. Die fünf bei der malignen Lymphogranulomatose beobachteten Elektrophoresetypen.

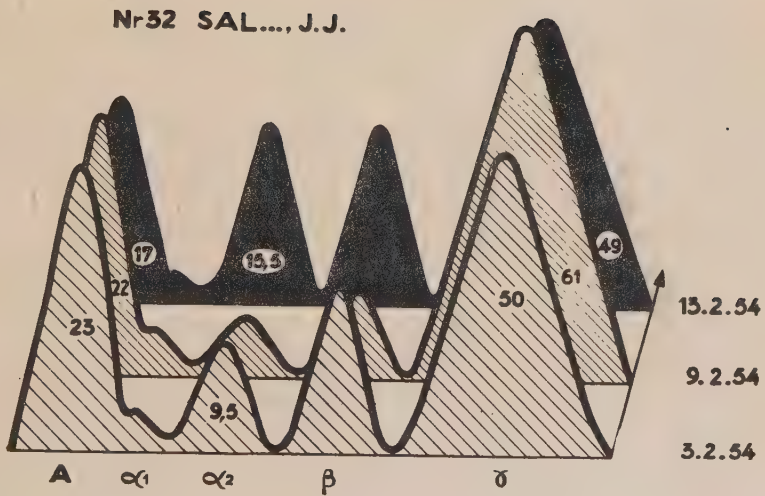


Abb. 13. Aussergewöhnlich starke γ -Globulinfraktion. Anstieg der α_2 -Fraktion ante exitum. (Fall Nr. 32, SAL., J.J.)

Es kann zusammenfassend festgestellt werden, dass es kein für die Lg. typisches Elektrophoresediagramm gibt, dass aber ohne Zwang fünf Elektrophoresetypen individualisiert werden können. Es sei aber hinzugefügt, dass auch diese Elektrophoresetypen nicht allein für die Lg. charakteristisch sind, sondern bei vielen anderen Affektionen beobachtet werden. Daraus ergibt sich, dass die elektrophoretische Untersuchung der Serumeiweisse bei der Lg. keine diagnostische Bedeutung besitzt. Es war uns in der Tat niemals möglich, auf Grund des Elektrophoresediagramms die Diagnose einer Lg. zu bestätigen oder abzulehnen.

Demgegenüber aber erwies sich die Elektrophorese als eine wertvolle Untersuchungsmethode für die Beurteilung der Wirksamkeit der Therapie und für die Prognose.

1. Bedeutung der Elektrophorese für die Leitung und Überwachung der Therapie. Unter Behandlung mit Röntgenstrahlen konnte bei einer grösseren Anzahl von Patienten eine weitgehende oder vollständige Normalisierung der Serumeiweissveränderungen beobachtet werden. Es seien nur einige Beispiele genannt. Bei der Patientin CEB., (Nr.10) sank unter der Behandlung die α_2 -Fraktion von 16% auf 8,5%, während die Albuminfraktion von 44% auf 58% anstieg. Der Patient DUT., (Nr.14) zeigte trotz einer klinischen vollentwickelten Lg. nur geringe Eiweissveränderungen, die hauptsächlich durch Vermehrung der α_2 -Globuline ausgezeichnet waren. Unter der Behandlung fiel die α_2 -Fraktion von 16,5% auf 10%, die Albuminfraktion stieg von 50% auf 64%, das Elektrophoresediagramm wurde vollständig normal. Dieser Fall ist gleichzeitig ein Beispiel für die Feststellung, dass die Normalisierung um so vollständiger wird, je geringer die Ausgangsstörungen waren. Dass es aber auch bei hochgradigen Störungen in der Serumeiweisszusammensetzung zu einer weitgehenden Normalisierung kommen kann, zeigt der Fall der Patientin GIR., (Nr.36). Die vor der Behandlung 36% betragende α_2 -Fraktion sank nach Anwendung von 3 000 r Röntgenstrahlen auf 10%, während die Albuminfraktion von 28% auf 47,5% anstieg. Die Bestimmung des Fibrinogens zeigte bei dieser Patientin den ungewöhnlich hohen Wert von 1,72 g Fibrinogen pro 100 cm³ Plasma. Bei Durchsicht der Literatur ergab sich, dass es sich um den höchsten bisher bei Lg. beobachteten Anstieg des Fibrinogens handelt. (Die Normalwerte betragen nach der Ponderalmethode von Guillaumin, die zur Bestimmung verwendet wurde und sehr verlässliche Werte liefert, 0,3 bis 0,5 g Fibrinogen

pro 100 cm³ Plasma). Während der Behandlung kehrte der Wert innerhalb von 7 Wochen auf 0,44 g/% zurück, wobei die Abnahme des Fibrinogens der der α_2 -Fraktion parallel ging. (Siehe Abb. 16). Seit einem Jahr verfolgen wir systematisch das Verhalten des Fibrinogens bei Patienten mit Erkrankungen des Blutes und der blutbildenden Organe. Unsere vorläufigen Ergebnisse gehen dahin, dass von allen Häm- und Retikulopathien nur bei der Lg. regelmässig eine Hyperfibrinogenämie besteht und dass in den evolutiven Phasen dieser Erkrankung sehr hohe Werte beobachtet werden können.

Die Normalisierung des Elektrophoresediagramms konnte auch bei Behandlung mit zytostatischen Substanzen beobachtet werden. Bei dem Patienten FEE., (Nr. 31) führte eine kombinierte Behandlung mit Stickstofflost und Aktinomycin zu einer Verminderung der α_2 -Fraktion von 21% auf 12% und zu einem Anstieg der Albuminfraktion von 41,5% auf 53%. Bei einer Behandlung mit TEM, (Patientin GAU., Nr. 17) sank die α_2 -Fraktion von 23% auf 11%, während die Albuminfraktion von 34,5% auf 52% anstieg. (Siehe Abb. 14) In den geschilderten Fällen ging die Normalisierung der Zusammensetzung der Serumeiweisskörper stets mit einer Besserung des Allgemeinzustandes einher. Diese Ergebnisse objektivieren aber auch zahlenmässig den Eindruck, dass es bei der Behandlung der Lg. weniger auf das angewendete Therapeutikum ankommt als vielmehr auf die Reaktionsmöglichkeiten des Organismus.

2. Die Bedeutung der Elektrophorese für die Früherkennung der Rückfälle und für die Prognose. Bei einigen Patienten war auf Grund des Elektrophoresediagramms der drohende Rückfall trotz guten Allgemeinzustandes und negativer klinischer Untersuchung vorauszusehen. Bei dem 5jährigen Patienten MAN., (Nr. 26) der seit einem Jahr behandelt wurde, zeigte das Elektrophoresediagramm anlässlich einer systematischen Kontrolluntersuchung einen Anstieg der α_2 -Fraktion auf 15% und der γ -Fraktion auf 23%. Das Befinden des Patienten war gut und klinisch konnte keinerlei Anhalt für die Reaktivierung des lymphogranulomatösen Prozesses gefunden werden, sodass er wieder nach Hause entlassen wurde. Wenige Wochen später wurde der kleine Patient mit einem schweren Rückfall in die Klinik eingewiesen. Die α_2 -Fraktion war inzwischen auf 25% angestiegen, die γ -Fraktion auf 2,5% abgesunken. Der Allgemeinzustand war schlecht und das Gesamtbild liess erkennen, dass es sich um die Terminalphase der Erkrankung handelt.

Die Patientin CEB., (Nr. 10) wurde wegen einer zerviko-mediastinalen Lg. mit Röntgenstrahlen behandelt und befand sich seit 4 Monaten in gutem Zustand und ging ihrer Beschäftigung nach. Anlässlich einer Kontrolluntersuchung zeigte das Elektrophoresediagramm eine Verminderung des Albumins auf 32% und einen Anstieg der α_2 -Fraktion auf 19% und der γ -Fraktion auf 34%. Bei der klinischen Untersuchung fanden sich stark vergrößerte Lymphknoten. Das subjektive Wohlbefinden war ausgezeichnet, und die Patientin verweigerte die ihr vorgeschlagene Behandlung. 3 Monate später waren die Lymphknotenvergrößerungen ohne jede Therapie vollständig zurückgegangen und das Elektrophoresediagramm weitgehend normalisiert. Die α_2 -Fraktion war von 19% auf 14,5%, die γ -Fraktion von 34% auf 20% abgesunken, während die Albuminfraktion von 32% auf 48% angestiegen war. (Siehe Abb. 15) Interessant bezüglich der Elektrophorese war bei dieser Spontanremission einmal die Tatsache, dass trotz der hochgradigen Störung der Eiweisszusammensetzung das subjektive Wohlbefinden ausgezeichnet war, zum anderen, dass sich die elektrophoretischen Anomalien ohne jede therapeutische Massnahme wieder weitgehend zurückbildeten. Dieser Fall zeigt aber auch, dass (1.) die sogenannten latenten Phasen der Lg. vom biologischen Standpunkt durchaus nicht latent sind, (2.) dass der Organismus eine zeitlang, und manchmal mit Erfolg, in der Lage ist, sich gegen das der Krankheit zugrunde liegende Agens zu wehren. Man muss diesem Faktor Rechnung tragen, wenn eine therapeutische Massnahme in ihrer Wirksamkeit beurteilt werden soll.

Bei den Patienten Nr. 3, Nr. 28, Nr. 35 und Nr. 9 konnte trotz energischer Therapie keinerlei Besserung des Elektrophoresediagramms erreicht werden. Die α_2 -Fraktion blieb monatelang zwischen 20-25%, die Albuminfraktion zwischen 30-40% fixiert. Die ersten drei Patienten erlagen nach weniger als 2 1/2 Jahren ihrer Krankheit, die letzte Patientin befindet sich in einem schlechten Zustand erneut in der Klinik.

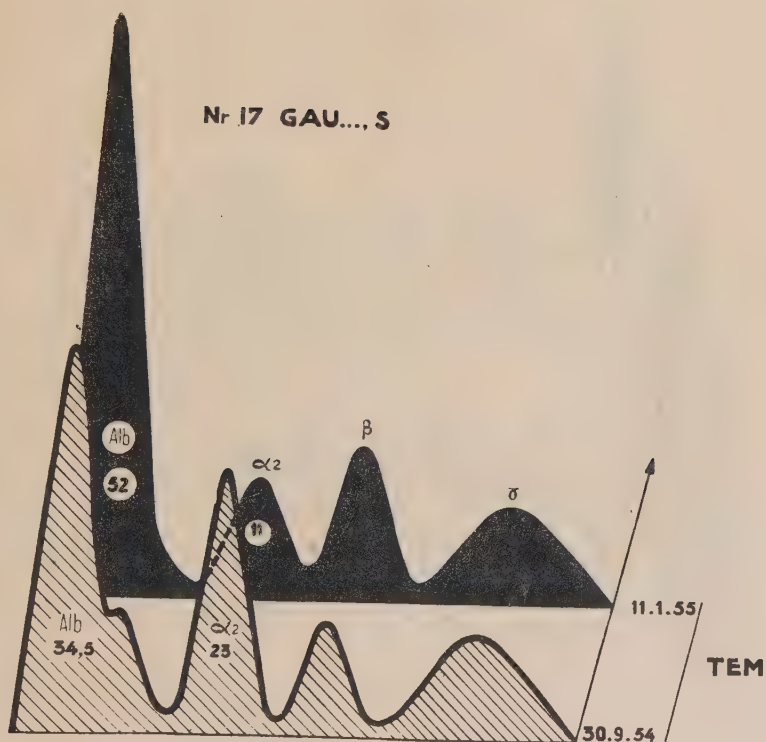


Abb. 14. Vollständige Normalisierung des Elektrophoresediagramms unter Behandlung mit TEM. (Fall Nr.17, GAU..., S.)

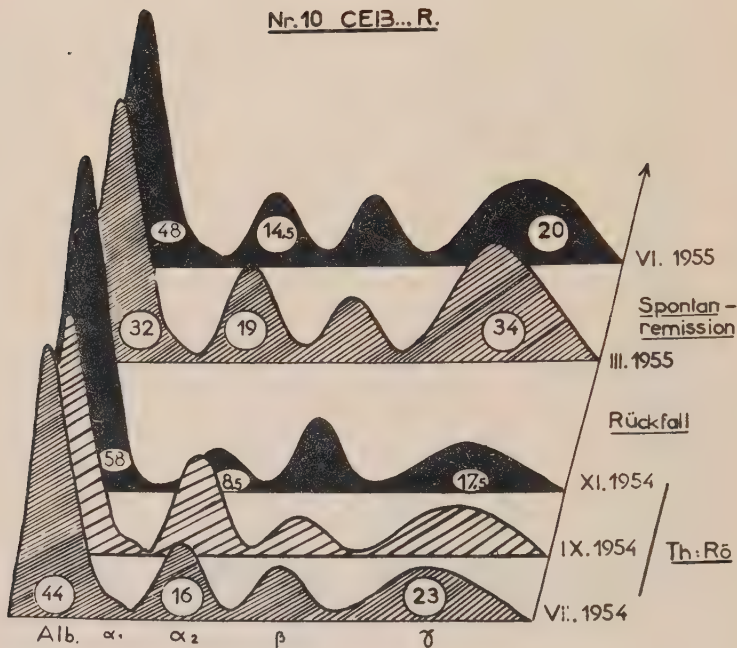


Abb. 15. Entwicklung des Elektrophoresediagramms innerhalb von 11 Monaten.

- (a) Vollständige Normalisierung unter Behandlung durch Röntgenbestrahlung (VII - XI. 1954).
 - (b) Rückfall (III. 1955)
 - (c) Spontanremission (VI. 1955). Die Normalwerte werden jedoch nicht mehr erreicht.
- (Fall Nr. 10, CEB., R.)

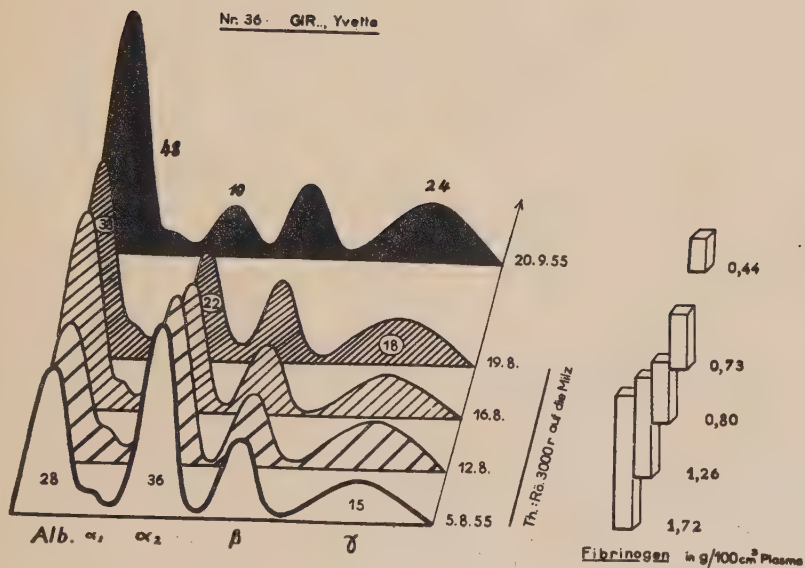


Abb. 16. Schwerer Rückfall bei einer seit 6 Jahren bestehenden Lymphogranulomatose. Weitgehende Normalisierung des Elektrophoresediagramms innerhalb von 7 Wochen unter Röntgenbestrahlung. Beachte die Parallelität zwischen den α_2 -Globulinen und dem Fibrinogen und die kontinuierliche und parallele Abnahme während der Behandlung.

Besprechung der Ergebnisse

Bei dem derzeitigen Stand der Kenntnisse ist es schwierig, eine gültige Deutung der bei der malignen Lymphogranulomatose beobachteten elektrophoretischen Anomalien zu geben. Unter Berücksichtigung des Wissens über die Pathophysiologie der Bluteiweisskörper, bei Vergleich der Ergebnisse mit denen, die bei ätiologisch gesicherten Erkrankungen erzielt wurden, sowie auf Grund von über 10 000 Elektrophoreseuntersuchungen, die bei Patienten mit verschiedensten Erkrankungen und in unterschiedlichen Phasen der Erkrankung vorgenommen wurden, können folgende Feststellungen getroffen werden.

1. Der Anstieg der α_2 -Fraktion ist Ausdruck eines akuten entzündlichen Geschehens, in dem die exsudativen Merkmale vorherrschen. Als Analogon kann der Anstieg der α_2 -Globuline bei der exsudativen Form der Tuberkulose oder bei der akuten rheumatischen Polyarthritidis genannt werden.
2. Der Anstieg der γ -Fraktion ist entweder Ausdruck einer chronischen Entzündung mit Vorherrschen proliferativer Merkmale mit lymphozytärer, plasmazellulärer und retikulärer Reaktion und Bildung von Granulationsgewebe, vergleichbar der proliferativen Form der Tuberkulose, oder aber Ausdruck einer malignen Proliferation der Retikulumzellen, vergleichbar dem Retikulosarkom.
3. Der Anstieg der β -Fraktion scheint häufig mit einem Befall der Leber einherzugehen und ist streng von der Hyper- γ -Globulinämie bei Lebercirrhose zu unterscheiden.

Inwiefern kausale Beziehungen zwischen der lymphogranulomatösen Proliferation und den elektrophoretisch zu beobachtenden Serumeiweissveränderungen bestehen, ist schwer zu entscheiden. Heilmeyer und Begemann nehmen an, dass im lymphogranulomatösen Gewebe Eiweisskörper gebildet werden. Tischendorf und Hartmann dagegen lehnen die Annahme einer aktiv eiweissbildenden Fähigkeit der lymphogranulomatösen Gewebe ab. Bei der erstaunlichen Monotonie der Serumeiweissveränderungen in der Beantwortung unterschiedlichster Aggressionen möchten wir mit Bennhold bei der Annahme kausaler Beziehungen von Bluteiweissveränderungen und Organsymptomen und Gewebsveränderungen vorsichtig sein. Diese können zur Zeit, und auf Grund der Elektrophorese, mit Sicherheit nur für das Plasmozytom und die

Waldenström'sche Makroglobulinämie angenommen werden.

C a z a l versucht eine Parallelität zwischen dem histologischen Aspekt der Lg. und dem Elektrophoresebild herzustellen. Nach ihm handelt es sich bei der Lg. um eine maligne Proliferation retikulärer Zellen, welche in den benachbarten Geweben eine entzündliche Reaktion auslöst. Histologisch würde die maligne Proliferation und die daraus hervorgehenden Sternbergzellen die "neoplastische", das Granulationsgewebe die "entzündliche" Komponente darstellen. Der Anstieg der α_2 -Fraktion würde die akute Phase, der Anstieg der γ -Fraktion die chronische Phase ausdrücken. Der Anstieg der γ -Globuline könnte aber auch durch die maligne Proliferation der Retikulumzellen bedingt sein. Diese Folgerungen fassen auf der Annahme der neoplastischen Natur - im histologischen Sinne - der Lg. Doch haben experimentelle Studien von B e g e m a n n an Tieren durch hochgetriebene Sensibilisierung gezeigt, dass es dabei zu Zellbildungen mit all den Zeichen, die von den Vertretern der neoplastischen Natur der Lg. für die Tumornatur dieser Erkrankung angeführt werden, kommt: grosse Nukleolen in den hyperplastischen Retikulumzellen, Verschiebung der Kern-Plasma-Relation, Riesenzellbildung u.a.m. Selbst nach H e i l m e y e r , der sonst ein Anhänger der Tumornatur der Lg. ist, sind solche Resultate oft nicht von Lg.-Punktaten zu unterscheiden. Die Tierexperimentellen Ergebnisse B e g e m a n n ' s einerseits, das elektrophoretische Verhalten der Serumweissskörper bei Lg.-Patienten andererseits veranlassen uns, die Frage aufzuwerfen, ob es nicht berechtigt ist, den entzündlichen Charakter der beobachteten Veränderungen als primär und nicht als sekundär bedingt anzusehen, ferner, ob das feingewebliche Bild der Lg. und die Bluteiweisskörperveränderungen nicht Ausdruck desselben, der Krankheit zugrundeliegenden Prozesses seien.

Folgerungen

Das elektrophoretische Eiweissbild der Lg. ist durch eine Dysproteinämie vom Entzündungstyp ausgezeichnet. Es gibt kein für die Lg. typisches Elektrophoresediagramm, es können auf Grund der elektrophoretischen Untersuchungen keine diagnostischen Rückschlüsse gezogen werden. Bei Vernachlässigung der Albumin- und α_2 -Fraktion und unter Berücksichtigung der α_1 -, β - und γ -Fraktion können verschieden häufige Konstellationen dieser Globulinfraktionen erkannt werden. In der Reihenfolge der Häufigkeit wurden in unserer Untersuchungsreihe bei der ersten Untersuchung angetroffen: gleichzeitige Vermehrung der α_2 - und γ -Fraktion in 40%, isolierter Anstieg der α_2 -Fraktion in 32,5%, isolierter Anstieg der γ -Fraktion in 17,5%, gleichzeitiger Anstieg der α_2 - und β -Fraktion in 5%. In 5% war das Elektrophoresediagramm normal. Aus einem einzelnen Elektrophoresediagramm kann weder eine Beziehung zu einem bestimmten histologischen Aspekt noch zu einem gegebenen klinischen Bild hergestellt werden.

Der Wert der elektrophoretischen Serumeiweissuntersuchung liegt in ihrer wiederholten Anwendung und der sich daraus ergebenden Erkennung der Entwicklungstendenz der einzelnen Fraktionen. Dabei ergibt sich, dass normale oder fast normale Elektrophoresewerte bei Fällen mit langsamer Entwicklung, Anstieg der α_2 -Fraktion bei solchen mit schnellem Verlauf angetroffen werden. Das Verhalten der γ -Fraktion ist weniger eindeutig. Anstieg der γ -Fraktion bei gleichzeitigem Abfall der α_2 -Fraktion kann als relativ günstiges Zeichen angesehen werden, Abfall der γ -Fraktion und Anstieg der α_2 -Fraktion deutet eine schlechte Entwicklung an. Die Elektrophorese kann für die Beurteilung der Prognose verwendet werden. Dabei ergibt sich als Regel, dass die Prognose um so günstiger ist, je weniger die Dysproteinämie ausgeprägt ist. Bei ausgeprägter Dysproteinämie ist die Prognose um so schlechter, je tiefer die Albuminwerte und je höher die α_2 -Werte liegen und je mehr sie fixiert bleiben.

ZUSAMMENFASSUNG

I. Kapitel

Im ersten Teil dieses Kapitels wurde auf Grund einer statistischen Erhebung die Frage untersucht, ob es sich bei der in der letzten Zeit verzeichneten Zunahme der leukämischen Erkrankungen um eine Zunahme der Diagnosehäufigkeit oder um eine reelle Zunahme dieser Krankheiten handelt. Die statistische Untersuchung erstreckte sich auf den Zeitraum von 1938 bis 1954 und umfasste die drei Medizinischen Kliniken, die Kinderklinik und das Hämatologische Institut der Universität Montpellier. Den 11 zu einer Gruppe zusammengefassten malignen Häm- und Retikulopathien wurde aus Vergleichsgründen eine Gruppe von 7 relativ benignen Hämopathien gegenübergestellt und unter den gleichen Bedingungen untersucht. In dem Zeitraum von 17 Jahren wurden bei einer Gesamtzahl von 56 346 Patienten 820 Häm- und Retikulopathien diagnostiziert. 604 (=73,7%) gehören der Gruppe der malignen, 216 (=26,3%) der Gruppe der benignen Hämopathien an. Dabei ist von 1938 bis 1952 ein steiler Anstieg bei allen untersuchten Hämopathien festzustellen. Bei Vergleich der Durchschnittswerte der Jahre 1938-40 und der Jahre 1950-52 ergibt sich, dass die stärkste Zunahme sowohl der absoluten als auch der relativen Zahl in der Gruppe der benignen Hämopathien erfolgt. An zweiter Stelle stehen die Leukämien, während für die Lymphogranulomatose keine signifikante Zunahme zu verzeichnen ist. Es ergibt sich daraus die praktisch wichtige Feststellung, dass die Zunahme der Leukämien kein isoliertes Phänomen darstellt, sondern in demselben Masse bei allen anderen Hämopathien beobachtet werden kann. Die Ursachen dieser Zunahme liegen in der zunehmenden Erkennung dieser Affektionen infolge besserer Diagnose. Der Einfluss einiger Faktoren, wie gesteigerte hämatologische Aktivität, Einführung neuer Untersuchungsmethoden, Gründung spezialisierter Untersuchungslaboratorien kann in ihrer Auswirkung zahlenmässig erfasst werden. Eine Reihe anderer Faktoren, die gleichfalls zu einer besseren Erkennung führen, können zahlenmässig nur schwer, unvollständig oder überhaupt nicht erfasst werden. Hier seien genannt: Breitenausdehnung des hämatologischen Wissens, bessere ärztliche Betreuung der Bevölkerung, häufigere Krankenhauseinweisung infolge besserer Vorauslese, Ausdehnung des Sozialversicherungswesens und infolge Änderung der Mentalität der Bevölkerung. Der Einfluss der Alters-

umschichtung der Bevölkerung auf die Zunahme der Leukämien wird auf Grund der Untersuchung von Cooke erörtert. Es ergibt sich, dass die Ausdehnung des durchschnittlichen Lebensalters mit einer Zunahme der Leukämiehäufigkeit einhergeht, wobei die Zunahme um so stärker ist, je weiter die Verschiebung in Richtung der höheren Altersgruppen geht. Der für die Statistik wichtige Begriff der Altersinzidenz wird erläutert und seine Bedeutung am Beispiel der Lg. demonstriert.

Im zweiten Teil werden die Ergebnisse der Berechnungen auf Grund der Zahlenangaben der Weltgesundheitsorganisation zu verschiedenen statistischen Fragen bei Leukämie und Lg. wiedergegeben. Ein Überblick über die Entwicklung der statistischen Erhebungen auf internationaler Ebene zeigt, dass infolge der zahlreichen Modifikationen der Einteilungsprinzipien der Internationalen Nomenklatur der Todesfälle die so gewonnenen Zahlen für die Beantwortung der Frage der Häufigkeitszunahme nicht verwendet werden können. Zu Vergleichszwecken eignen sich erst die Zahlen seit 1950. Bei Vergleich der Mortalität infolge Leukämie und Lg. in 11 europäischen Ländern ergibt sich, dass keine signifikanten Unterschiede zwischen den von den einzelnen Ländern gemeldeten Zahlen bestehen. Länder die eine hohe Mortalität infolge Leukämie melden, geben auch hohe Werte für Lg. an. Die höchsten Werte für beide Erkrankungen werden in Europa von Dänemark gemeldet. Sie sind praktisch mit jenen, die für die weisse Bevölkerung der U.S.A. gemeldet wurden, identisch. Sehr niedrige Werte werden von Japan gemeldet. In allen Ländern und für beide Erkrankungen ist die Mortalität der Männer höher als die der Frauen. Die Altersinzidenz für Leukämie und Lg. in Europa zeigt, dass die Mortalität im höheren Alter zunimmt und besonders für Leukämie steil ansteigt. Ein Vergleich mit der Altersinzidenz in den U.S.A. zeigt vollständige Übereinstimmung der Ergebnisse. Die Berechnung des altersspezifischen Geschlechtsverhältnisses bei Leukämie und Lg. zeigt ein Überwiegen des männlichen Geschlechts bei beiden Erkrankungen und in allen Altersgruppen. Besonders stark überwiegt der männliche Anteil bei der Lg. in der Altersgruppe von 5 bis 14 Jahren. Eine Erklärung dieser merkwürdigen Feststellung kann nicht gegeben werden.

II. Kapitel

Das elektrophoretische Verhalten der Serumeiweisskörper wurde bei 40 Patienten mit Lg. mittels des Mikroelektrophoreseverfahrens von Labhart und Staub, in der Modifikation nach Lotmar untersucht. Die Ergebnisse wurden analytisch und synthetisch in Tabellen zusammengefasst und teilweise graphisch dargestellt. 2 Patienten hatten bei der ersten Untersuchung ein normales, 38 ein pathologisches Elektrophoresediagramm. Nach der Konstellation der Globulinfraktionen lassen sich fünf Elektrophoresetypen, aber kein für die Lg. typisches Elektrophoresediagramm unterscheiden. Das elektrophoretische Eiweissbild der Lg. ist durch eine Dysproteinämie vom Entzündungstyp charakterisiert. Der Anstieg der α_2 -Fraktion drückt die akute, der Anstieg der γ -Fraktion die chronische Phase im Krankheitsgeschehen aus. Diagnostische Rückschlüsse können aus dem Elektrophoresediagramm nicht gezogen werden. Der Wert der elektrophoretischen Serumeiweissuntersuchung liegt in ihrer wiederholten Anwendung und der sich daraus ergebenden Erkennung der Entwicklungstendenz der einzelnen Fraktionen. Daraus kann die Wirksamkeit der Therapie beurteilt, Rückfälle frühzeitig erkannt und oft die Prognose gestellt werden.

LITERATURVERZEICHNIS

Zu Kapitel I

1. ALBERTINI, A.V.: Histologische Geschwulstdiagnostik.
G.Thieme, Stuttgart, 1955
2. APITZ, K.: Die neoplastische Natur der menschlichen
Leukämien. Med.Welt I, 85 (1940)
3. APITZ, K.: Allgemeine Pathologie der menschlichen
Leukämien. Erg. Path. 35, 1, (1940)
4. ARINKIN, J.: Die intravitale Untersuchungsmethodik des
des Knochenmarks. Fol.haemat.(D) 38, 233 (1929)
5. BARRON, M.: Unique features of Hodgkin's disease (Lympho-
granulomatosis), with report of 3 unusual cases
and summary of 24 cases studied at necropsy.
Arch.Path.and Lab.Med. 2, 659-690 (1926)
6. BERSACK, S.R.: Hodgkin's disease. Incidence and prognosis;
Statistical correlation with the clinicopatho-
logical picture. Arch.Int.Med.73, 232-237 (1944)
7. BERTRAND, L.: Les leucoblastoses aleucémiques.
Libr.Maloine, Paris 1946
8. BOSTICK, W.L.: Hodgkin's disease. A clinico-pathological
review of 150 cases. California Medicine 70,
87-92 (1949)
9. BURGER, R.E. and LEHMAN, E.P.: Hodgkin's disease:
Review of 54 cases. Arch.Surg.43, 839-849 (1941)
10. CAZAL, P.: Un nouvel aspect de la médecine tissulaire
Les réticulopathies et le système réticulo-
histiocytaire. Vigot édit., Paris 1942
11. CAZAL, P.: La réticulose histiomonocytaire. s. de la
Masson, Paris 1946 , 65-85 (1952)
12. CAZAL, P.: Aspects cliniques et hematologiques de la
réticulose maligne. Acta haemat. 7, 65-85 (1952)
13. CAZAL, P. et IZARN, P.: Considération sur la pseudohémophilie
de Willebrand, à propos de deux nouveaux cas.
Acta haemat. 4, 357-362 (1950)
14. CAZAL, P.: Rapport sur le fonctionnement du Centre de
Transfusion Sanguine et de Dessication du
Plasma de Montpellier (Centre Emile-Jeanbrau)
pendant l'année 1954. Institutsarchiv
15. CAZAL, P.: soweit nicht auf Publikationen hingewiesen wird,
handelt es sich um persönliche Mitteilungen.
16. CHARACHE, H.: Hodgkin's disease in children. New York State
J.M. 46, 507-509 (1946)
17. CIECHANOWSKI, S.: Über die Eintrittspforte, den histologischen
Entwicklungsgang und die Häufigkeitszunahme der
malignen Granulomatose.
Virchow's Arch.f.Path.Anat.303, 206-222 (1939)

18. CLEMMESSEN, J., BUSK, Th. and NIELSEN, A.: The topographical distribution of leukemia and Hodgkin's disease in Denmark 1942-46.
Acta radiol. 37, 223-230 (1952)
19. COOKE, J.V.: The occurrence of leukemia.
Blood 9, 340-347 (1954)
20. CUSTER, Ph.R. and BERNHARD, W.G.: The interrelationship of Hodgkin's disease and other lymphatic tumors.
Amer.J.med.Sci. 216, 625 (1948)
21. DANOPOULOS, E., MARATOS, E., ANGELOPOULOS, B. und KATSAS, G.: Unsere zehnjährige Erfahrung in bezug auf die Blutkrankheiten in Griechenland.
Med.Klin. 47, 1530 (1952)
22. den OTTOLANDER, G.J.H. en HOORWEG, P.G.: De frequentie van haemophilie A en B.
Ned.Tschr.Geneeskunde 99, 2037-2043 (1955)
23. FORKNER, C.E.: Leukemia and allied disorders.
Macmillan Co., New York 1938
24. GALL, A. and MALLORY T.B.: Malignant lymphoma. A clinico-pathologic survey of 618 cases.
Am. J. Path. 18, 381-430 (1942)
25. GILLIAM, A.G.: Age, sex and race selection at death from leukemia and the lymphomas.
Blood 8, 693-702 (1953)
26. GIRAUD, G. et CAZAL, P.: Lymphosarcome leucémique traité par l'ypérite nitrée. Sang 19, 403-408 (1948)
27. GOLDMAN, L.B.: Hodgkin's disease; Analysis of 212 cases.
J.A.M.A. 114, 1611-1616 (1940)
28. HALDANE, zitiert nach den OTTOLANDER u. HOORWEG
29. HEILMEYER, L. und BEGEMANN, H.: im Handbuch der Inneren Medizin, Bd. II Blut und Blutkrankheiten Springer, Berlin-Göttingen-Heidelberg, 4. Aufl. 1951
30. HENNEMANN, H.H. und DÖRING, K.: Leukämiestudien (I). Statistische Erhebungen über leukämische Erkrankungen der Jahre 1934-1952. Zschr.inn.Med. 10, 42-45 (1955)
31. HOSTER, H.A.: Studies in Hodgkin's syndrome; A distribution study of Hodgkin's disease in the United States.
Ohio J.Sc. 44, 245-250 (1944)
32. HOSTER, H.A., RIDDLE, J.W., HEISE, M.D., FLOWER, M.S., RIEMAN, M.S., SHANLEY, M.E., WELSHIMER, B.J. and DOAN, C.A.: Studies in Hodgkin's syndrome.
VI. Clinical and etiologic studies.
Ohio State M.J. 43, 721-724 (1947)
33. HOSTER, H.A. and DRATMAN, M.B.: Hodgkin's disease 1832-1947.
Cancer Research 8, 1-78 (1948)
34. JACKSON, H.Jr. and PARKER, F.Jr.: Hodgkin's disease; I. General considerations.
New England J.Med. 230, 1-8 (1944)
35. JACKSON, H.Jr. and PARKER, F.Jr.: Hodgkin's disease and allied disorders. Oxford University Press, New York 1947

36. KAPLAN, I. I. : Hodgkin's disease in Childhood.
Arch. Pediat. 51, 325-328 (1934)
37. LEBON, J. MESSERSCHMITT, J. et AMOUYAL, J.: Fréquence du myélome multiple. Presse méd. 63, 1640 (1955)
38. LENNERT, K.: Über die Berechtigung der Unterscheidung von drei Lymphogranulomformen von Jackson und Parker.
Verh.d.Dtsch.Ges.f.Path., 37.Tag. 1953
G.Fischer, Stuttgart 1954
39. LOEW, M. und LENNERT, K.: Ist die Klinische Unterscheidung eines Lymphogranuloms und eines Paragranuloms möglich?
Dtsch.med.Wschr. 80, 404-406 (1955)
40. MARTELLI, C.F. et CATTANEO, A.: Statistica ventennale delle emopatie nel settorato di Venezia.
G. med. Trevigiana 2, 241-257 (1951)
41. ORGANISATION MONDIALE DE LA SANTE: Mortalité due à la maladie de Hodgkin et à la leucémie et aleucémie.
Rapp. épidém. et démogr. 8, 81-114 (1955)
42. REVOL, L. et MOREL, P.: Réticulose histiomonocytaire et réticulo sarcome (à propos de 50 observations).
Troisième Congrès de la Société Internat.Europ. d'Hémat. Roma, oct. 1951
43. ROHR, K.: Das menschliche Knochenmark.
G.Thieme, Stuttgart, 2. Aufl. 1949
44. RÜTTNER, J.R.: Zur pathologischen Anatomie der Lymphogranulomatose, mit besonderer Berücksichtigung ihrer nosologischen Stellung.
Habilitationsschrift, Zürich 1953
45. SHIMKIN, M.B.: Hodgkin's disease. Mortality in the United States, 1921-1951; Race, sex and age distribution; Comparison with leukemia.
Blood 10, 1214-1227 (1955)
46. SMITH, C.A.: Hodgkin's disease in childhood; A clinical study with a résumé of literature to date.
J. Pediat. 4, 12-38 (1934)
47. SYMMERS, D.: Clinical significance of pathological changes in Hodgkin's disease.
Am.J.M.Sc. 167, 155-177; 313-339 (1924)
48. UDDSTRÖMER, M.: On the occurrence of Lymphogranulomatosis in Sweden 1915-1931 and some considerations as to relation to tuberculosis.
Acta tbc.Scand. (Kobenh.) Suppl.1, 1-225 (1934)
49. VIDEBAEK, A.: Malignant lymphoma.
VIDEBAEK, Acta med. Scand. 138, Suppl.239, 145-149 (1950)
50. WALLHAUSER, A.: Hodgkin's disease.
Arch.Path. 16, 522-562; 672-712 (1933)

Zu Kapitel II

1. ANTWEILER, H.J. u.a.: Die quantitative Elektrophorese in der Medizin. Springer, Berlin-Göttingen-Heidelberg, 1952
2. APITZ, K.: Die Paraproteinosen.
Virch. Arch. 306, 631 (1940)
3. ARENDS, T., COONRAD, E.V. and RUNDLES, R.W.: Serum proteins in Hodgkin's disease and malignant lymphoma.
Am. J. Med. 16, 833-841 (1954)
4. BEGEMANN, H.: Klinische und experimentelle Beobachtungen am immunisierten Lymphknoten.
H.F. Schulz, Freiburg i.Br. 1953
5. BENHAMOU, E., FERRAND, B. CHICHE, J.C. et SUDAKA, C.: Maladie de Hodgkin et Kala-Azar.
Presse méd. 63, 1778-1781 (1955)
6. BENNHOLD, H.: Die Serum-Elektrophorese in Klinik und Forschung: Möglichkeiten und Ausblicke.
Med.Klin. 49, 8-11 (1954)
7. BEYREDER, J. und RETTENBACHER-DÄUBNER, H.: Die Serumproteine bei Erkrankungen des lymphatischen Apparates.
Wien.Zschr.inn.Med. 34, 323-332 (1953)
8. CARLI, G.: L'électrophorèse du sérum en clinique.
Thèse in médecine, Montpellier 1954
9. CAZAL, P. et CARLI, G.: La micro-électrophorèse interférométrique de Labhart et Staub et ses applications.
Sem. Hôp. de Paris 30, No. 1, 2 janv. 1954
10. CAZAL, P. et CARLI, G.: Utilizzazione pratica in medicina generale dell'elettroforesi sul siero di sangue.
Minerva Medica 45, 41 (1954)
11. CAZAL, P., CARLI, G. et FISCHER, J.: L'électrophorèse du sérum dans la maladie de Hodgkin.
(Communication préliminaire)
Soc. des sc. méd. et biol. de Montpellier,
24 juin 1955
12. CENTRE INTERNATIONAL DE L'ENFANCE: Les gammaglobulines et la médecine des enfants. Masson, Paris 1955
13. CROIZAT, P., CREYSSSEL, R. MOREL, P. et MORNEX, R.: Amyloidose généralisée au cours de la maladie de Hodgkin.
Le Sang 26, 386-391 (1955)
14. FINE, J.M., VINCON-ALRIQ, EYQUEM, A. et GROULAD, J.: Contribution à l'étude électrophorétique du sérum au cours des maladies du sang et des organes hématopoiétiques.
Presse méd. 62, 1043 (1954)
15. FIORILLO, A. and JAMRA, A.: Electrophoretic pattern of serum proteins in Hodgkin's disease.
Rev. Assoc. Med. Bras. 1, 176-178 (1954)

16. GIGANTE, D., CAPONE, M., ROSSI-ESPAGNET, A. and MARINONI, G.:
The serum protein picture in malignant lymphoma.
Progresso med. 10, 641-650 (1954)
17. GRABAR, P.:
Les globulines du sérum sanguin.
Masson, Paris 1947
18. HEILMEYER, L. und BEGEMANN, H.: Klinische Beobachtungen bei
Störungen in der Zusammensetzung der Blut-
eiweisskörper.
Med. Wschr. 4, 260-265 (1950)
19. HORSTER, J. A.: Eiweisskristalle bei der Lymphogranulomatose.
Schweiz. med. Wschr. 81, 348-349 (1951)
20. JUSTIN-BESANCON, L., LAMOTTE, M., LAMOTTE-BARILLON, S.,
BAULIEU, E. et BOUSSIER, G.: Les protéides du sérum
dans la maladie de Hodgkin.
Ann. Rech. Médic., 62-69, mars 1955
21. LABHART, H. und STAUB, H.: Mikro-Elektrophorese.
Helv. Chim. Acta 30, 1954-64 (1947)
22. LONGWORTH, L. G., SHEDLOVSKY, T. and McINNES, D. A.: Elektrophorese-
kurven von normalem und pathologischem mensch-
lichem Serum und Plasma.
J. exper. Med. (Baltimore) 70, 399 (1939)
23. LOTMAR, W.: Der Mikroelektrophoreseapparat Kern, Modell
LK 30. Plasma 1, 209 (1953)
24. LUETSCHER, J. R. Jr.: Elektrophoretische Analysen von Eiweissen
aus Plasma und serösen Ergüssen. J. Clin.
Invest. 20, 99 (1941)
25. PETERMANN, M. L., KARNOFSKY, D. A. and HOGNESS, K. R.: Electro-
phoresis studies on the plasma proteins of
patients with neoplastic disease.
III. Lymphomas and leukemia. Cancer 1, 109 (1948)
26. ROBINET, M.: La micro-électrophorèse interférométrique
(Méthode de Labhart et Staub modifiée par
Lotmar). Thèse Pharmacie, Montpellier 1955
27. SCHAUB, F. und ALDER, A.: Die Mikroelektrophorese als klinische
Methode. Schweiz. med. Wschr. 81, 483 (1951)
28. SCHEURLLEN, P. G.: Zur allgemein-klinischen Bedeutung von Serum-
eiweissveränderungen, besonders des α_1 - und
 α_2 -Globulins. Z. klin. Med. 152, 500-529 (1955)
29. STARCICH, R.: Rapporti tra il quadro morfologico e dispro-
teidémico nel linfogranuloma maligno.
Giorn. Clin. Med. 33, 121-139 (1952)
30. TISCHENDORF, W. und HARTMANN, F.: Zur Dysproteinämie bei reakti-
ven und blastomatösen Blutkrankheiten.
Acta haemat. 6, 140-146 (1951)
31. WILDHACK, R.: Elektrophoretisches Eiweissbild beim Lympho-
granulom.
Münch. med. Wschr. 97, 662-664 (1955)

32. WUHRMANN, F. und WUNDERLY, Ch.:
Die Bluteiweisskörper des Menschen.
B. Schwabe, Basel, 2. Aufl. 1952
33. WUHRMANN, F.:
Zur Begriffsbestimmung des Wortes
"Dysproteinämie".
Klin. Wschr. 31, 843 (1953)

Es ist mir ein aufrichtiges Bedürfnis, Herrn Prof. Dr. Duesberg für die Überlassung des Themas und für die Ermöglichung meines Studienaufenthaltes in Montpellier meinen herzlichen Dank auszusprechen.

Mein ganz besonderer Dank gilt Herrn Prof. Dr. Cazal, mit dem mich eine zweijährige, äusserst anregende Zusammenarbeit verbindet. Er hat in ausserordentlicher Weise meine Arbeit in jeder Hinsicht gefördert. Darüber hinaus hat er mir so reichlich sein menschliches Wohlwollen entgegengebracht, dass ich mich ihm auch in der Zukunft persönlich und beruflich verbunden fühle.

Lebenslauf

Am 19. Juni 1924 wurde ich als Sohn des Dipl.Ing. Adam Fischer und seiner Ehefrau Maria, geb. Seibert, in Periam (Banat) geboren. Von 1931-1935 besuchte ich die Volksschule in Temesvar, von 1935-1943 die Oberschule in Temesvar, wo ich am 8. Mai 1943 die Reifeprüfung ablegte. Von 1943 bis 1945 leistete ich Kriegsdienst in der Luftwaffe. Im April 1945 geriet ich in Kriegsgefangenschaft, aus der ich im August 1947 entlassen wurde. Im Wintersemester 1947/48 begann ich das Medizinstudium an der Johannes Gutenberg-Universität in Mainz. Das Physikum bestand ich im April 1950. Nach dem Physikum wurde ich von der Studienstiftung des deutschen Volkes als Stipendiat aufgenommen. Nach den ersten zwei klinischen Semestern in Mainz studierte ich ein Semester an der Leopold Franz-Universität in Innsbruck. Zum Wintersemester 1951/52 kehrte ich wieder nach Mainz zurück, wo ich am 15. Juni 1953 das medizinische Staatsexamen bestand. Am 1. Juli begann ich meine Pflichtassistentenzeit an der Med. Univ.-Poliklinik in Mainz (Dir. Prof. Dr. R. Duesberg). Im November 1953 kam ich als Stipendiat der französischen Regierung nach Montpellier, wo ich die Pflichtassistentenzeit an der Med. Univ.-Klinik (Dir. Prof. Dr. G. Giraud) fortsetzte. Seit dem 1. Januar 1955 bin ich als Abteilungsleiter der hämatologisch-zytologischen Abteilung im Hämatologischen Institut der Med. Fakultät in Montpellier (Dir. Prof. Dr. P. Cazal) tätig.

